Etude de la régénération de la fonction rénale après occlusion de l'uretère chez le rat

---

THÈSE

pour

L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES NATURELLES
DE L'UNIVERSITÉ DE BÂLE

par

Marianne HUGUENIN
La Sarraz, Vaud

GENÈVE
IMPRIMERIE KUNDIG
1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0072

Etude de la régénération de la fonction rénale après occlusion de l'uretère chez le rat

---

THÈSE

pour

L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES NATURELLES
DE L'UNIVERSITÉ DE BÂLE

par

Marianne HUGUENIN

La Sarraz, Vaud

GENÈVE
IMPRIMERIE KUNDIG
1972

Acceptée par la Faculté des Sciences naturelles sur proposition de Monsieur le Professeur E. Flückiger.

Bâle, le 11 mars 1971.

Professeur Dr H. P. Laubscher
Doyen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Extrait de la *Revue Suisse de Zoologie*
Tome 79, fascicule 2, 1972

Etude de la régénération de la fonction rénale après occlusion de l'uretère chez le rat

par

Marianne HUGUENIN
La Sarraz, Vaud

Avec 15 figures et 13 tableaux

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction 776
2. Etat actuel des connaissances 777
3. Buts et plan du travail 780
4. Méthodes 781
   4.1. Méthodes opératoires 781
   4.2. Méthodes analytiques 783
5. Résultats 788
   5.1. Poids des reins 788
   5.2. Histologie 791
   5.3. Vert Lissamine 793
   5.4. Bactériologie et nécrologie 802
   5.5. Taux sanguin d'urée 805
   5.6. Clearance de l'hippurate 808
   5.7. Volume urinaire et osmolalité 812

6. Discussion générale 814
Résumé 821
Summary 822
Zusammenfassung 823
Bibliographie 824

1. INTRODUCTION

Voici comment Hinman définit l'hydronéphrose en 1934 (29): « L'occlusion complète de l'uretère produit des conditions uniques: alors que l'occlusion complète du canal excréteur des autres glandes entraîne une atrophie primaire et une nécrose de l'organe, on assiste rarement, dans le cas du rein, à une atrophie primaire, c'est-à-dire due à l'arrêt immédiat de la sécrétion, mais au contraire, il se développe une atrophie hydronéphrotique progressive qui présuppose la continuation de l'activité rénale malgré l'obstruction. » Il faut ajouter que l'hydronéphrose, par définition, exclut la présence de germes infectieux dans l'organe atteint et dans le produit de sa sécrétion.

On sait qu'un rein dont le conduit excréteur est obstrué poursuit son activité pendant un certain temps (11, 40, 44, 46, 50, 52, 58, 65, 67, 75, 76) et la pathologie humaine montre que le pouvoir de régénération de cet organe, après qu'on aura levé l'obstacle des voies urinaires, est relativement grand (79).

C'est le but de ce travail que de déterminer qualitativement et quantitativement le pouvoir de régénération maximum de la fonction rénale après une occlusion de l'uretère de longue durée (2 à 35 jours), chez le rat.

Le sujet de ce travail nous a été proposé par le Dr G. Thiel, que nous remercions très sincèrement pour les conseils, les suggestions et les encouragements prodigués pendant toute la préparation de cette étude et pour avoir mis à notre disposition son laboratoire (Pathophysiologie rénale, « Bürgerspital », Bâle).

Notre gratitude va également au Dr F. Brunner pour sa précieuse contribution à la rédaction de ce texte.

Les coupes et les examens histologiques ont été effectués à l'Institut de pathologie de l'Université de Bâle par le Dr J. Torhorst que nous remercions pour son aimable collaboration.

Nous remercions aussi MM. les professeurs H. Wirz et E. Flückiger pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail.

La réalisation des expériences a été rendue possible grâce à la générosité de la J. R. Geigy S.A., Bâle.

2. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

TABLEAU 1

Tableau chronologique des travaux sur la régénération du rein après occlusion de l'uretère.

AUTEURS	DATES DE PARUTION	MÉTHODES	ESPÈCES
KAWASOYE	1919	Indigocarmin. Histologie.	Lapin
JOHNSON	1918	Phénolsulphonphtaléine. Examens urine. Histologie.	Lapin
HINMAN	1919, 1923, 1934	Phénolsulphonphtaléine. Dimensions reins. Histologie.	Chien, Chat Lapin, Rat
JOELSON	1929	Phénolsulphonphtaléine. Dimensions reins. Histologie. Urée sanguine.	Chien
KERR	1954, 1956	Clearance inuline et PAH. pH urinaire.	Chien
WIDEN	1957, 1958	Clearance inuline et PAH. Dimensions des reins. Angiographie.	Chien
GÖMÖRI	1960	Bleu Evans. Histologie.	Rat
GOVAN	1961	Clearance urée. Examens urinaires. Dimensions reins.	Chien
PRIDGEN	1961	Phénolsulphonphtaléine. Histologie. Mannitol.	Chien
SHIMAMURA	1966	Microdissection. Histologie	Rat
MURPHY	1966	Flux sanguin rénal. Pression O_2. Hématocrit. Poids des reins.	Chien
SCHIRMER	1968, 1969	Consommation O_2 et CO_2 par les tissus rénaux	Chien

Il est généralement reconnu que l'importance des troubles rénaux dus à une occlusion de l'uretère augmente avec la durée de celle-ci, et que la régénération est d'autant moins bonne que l'occlusion est plus longue.

Les espèces et les méthodes utilisées par les auteurs cités sont résumées dans le tableau 1.

Pour KAWASOYE (36, 37) la régénération de la fonction rénale, chez le lapin, 5 à 7 jours après la réouverture de l'uretère, était totale lorsque l'occlusion avait duré 2 jours, presque totale pour une occlusion de 4 jours, incomplète pour une occlusion de 7 jours, partielle pour une occlusion de 14 jours et nulle pour une occlusion de 21 jours.

JOHNSON (35) arriva à la conclusion suivante: après une occlusion de plus de 14 jours et ablation du rein contralatéral, chez le lapin, on n'observe pas de régénération totale du rein expérimental un mois après réouverture de l'uretère. La régénération complète était possible seulement pour une occlusion de moins

de 14 jours et elle laissait des séquelles: dilatation du bassinet, amincissement du parenchyme et compression des tubules, surtout dans les parties latérales, apparition de tissu conjonctif.

HINMAN (27), qui travailla sur des chiens, des chats, des lapins et des rats, fut le premier à insister sur l'influence de la présence du rein contralatéral sur le développement de la régénération: celle-ci était inhibée par la présence dans l'organisme d'un rein sain qui avait subi une légère hypertrophie compensatrice pendant l'occlusion de l'autre uretère, et le rein expérimental s'atrophiait. Par contre, une néphrectomie contralatérale après la réouverture de l'uretère permettait une régénération bien meilleure du rein qui avait subi l'occlusion. Dans ces conditions, la survie de l'animal était possible même après une obstruction de l'uretère de 30 à 40 jours. On observait les anomalies anatomiques suivantes: atrophie irréversible des tubules des parois latérales du rein, hypertrophie d'une partie des tubules et des glomérules. La restauration de la fonction était proportionnelle au nombre de néphrons régénérés.

JOELSON (34), chez le chien, obtint une très bonne régénération après occlusion de l'uretère pendant 11 à 19 jours et ablation du rein contralatéral 2 à 7 jours après la réouverture de l'uretère (période de régénération: 34 à 828 jours). Il nota une atrophie de certains tubules, puis de quelques glomérules. Après une période de régénération de 42 jours, les néphrons atteints avaient complètement disparu, tandis que les autres avaient régénéré. Il constata qu'après une période d'occlusion de même durée, sans ablation du rein contralatéral, la régénération était complète dans 5 cas et incomplète dans 4 cas.

A notre connaissance, seuls KERR et WIDEN utilisèrent les méthodes de clearances de l'inuline et du PAH pour étudier la régénération de la fonction rénale après occlusion de l'uretère.

KERR (38, 39) obtint, comme HINMAN, une régénération meilleure et plus rapide après ablation de rein contralatéral chez le chien.

Une heure après la réouverture d'un uretère qui avait été ligaturé pendant 7 jours, les clearances de l'inuline et du PAH du rein expérimental étaient, respectivement, de 25 et 27% des valeurs pré-expérimentales. Après une période de régénération telle que la fonction des deux reins soit stabilisée (4 à 57 jours), ces valeurs étaient de 60-70% pour l'inuline et de 50-73% pour le PAH. Lorsque l'on avait procédé à l'ablation du rein sain quelques jours après la réouverture de l'uretère, cette amélioration de la fonction était beaucoup plus grande et plus rapide. Après une occlusion de 14 jours, il y avait encore une régénération importante, mais celle-ci devenait très faible si l'occlusion était prolongée à 3 ou 4 semaines. Le petit nombre d'animaux observés empêche toutefois de tirer des conclusions définitives.

WIDEN (76, 77) mesura chez des chiennes, après occlusion unilatérale et réouverture de l'uretère, les variations de dimensions de l'artère rénale, du rein,

et de la fonction rénale, mesurée par les clearances du PAH et de l'inuline. Il trouva que cette fonction s'améliorait après la réouverture de l'uretère, mais qu'elle restait inférieure à la valeur préopératoire même pour une occlusion de courte durée. Le calibre de l'artère et le rein reprenaient par contre des dimensions normales après une occlusion de moins de 10 jours. Après une occlusion de 40 jours et une période de régénération, la fonction rénale n'atteignait pas 1/10e de sa valeur initiale du côté expérimental.

Les animaux n'ont pas été néphrectomisés.

GÖMÖRI (18, 19) conclut de ses observations sur le rat qu'après une occlusion de 5 à 20 jours, suivie d'une période de régénération de même durée, la filtration glomérulaire reprenait une valeur normale. Par contre, si l'occlusion durait plus de 20 jours, le rein subissait des dommages irréversibles.

Par contre, GOVAN (20) trouva que, chez le chien, après une occlusion de l'uretère de plus de 4 jours, on n'observait, après la réouverutre, ni amélioration de la fonction rénale, ni restauration de l'aspect anatomique du rein, ni atrophie de cet organe.

PRIDGEN (53), après avoir opéré une occlusion de l'uretère chez des chiens, pendant 1 à 5 semaines, puis enlevé le rein sain 1 à 8 semaines après la réouverture de l'uretère occlus, constata que les lésions tubulaires étaient plus avancées que les lésions glomérulaires. Après une occlusion de 5 semaines, les animaux ne survivaient pas à l'ablation du rein sain. Les tubules contournés et les canaux collecteurs du rein expérimental étaient dilatés ou atrophiés, les glomérules parfois aussi. Une fibrose s'était développée. Lorsque l'occlusion avait duré 4 semaines, les animaux développaient une azotémie chronique après ablation du rein sain, et si l'occlusion avait duré 1 semaine, le rein expérimental ne présentait pas de changement permanent.

SHIMAMURA (68) constata qu'après une occlusion de l'uretère de 2 jours et réouverture de celui-ci, le rein reprenait son aspect normal, chez le rat.

SCHIRMER (60 à 64), qui a mesuré la consommation d'O_2 et de CO_2 par le rein chez le chien attribua à une ischémie, résultant de l'occlusion, l'atrophie du rein expérimental. La régénération, après réouverture était meilleure si l'on inhibait la fonction de l'autre rein.

MURPHY (46) étudia l'hémodynamique rénale après occlusion aiguë et chronique de l'uretère (pendant 1 à 35 jours) chez le chien et constata une vasodilatation et une amélioration du courant sanguin intrarénal après la régénération, mais il estima qu'une régénération complète et rapide de l'hémodynamique rénale n'était plus possible si l'occlusion avait duré plus de 4 jours.

Si nous essayons de faire une synthèse des travaux cités ci-dessus, nous pouvons dire que, pour tous les auteurs qui n'ont pas procédé à la néphrectomie contralatérale, la fonction rénale ne redevient jamais normale après la régénération si l'occlusion a duré plus de 4 jours (20, 46, 60, 67, 76, 77).

GOVAN estime qu'après 4 jours d'occlusion, chez le chien, il n'y a plus du tout de régénération, alors que pour JOHNSON c'est après 14 jours, et pour KAWASOYE après 21 jours, chez le lapin, que les dommages sont irréversibles. GÖMÖRI place cette limite après 20 jours d'occlusion chez le rat. L'importance de la néphrectomie contralatérale a été mise en évidence par HINMAN (28) et confirmée entre autres par KERR (39). Les auteurs qui ont procédé à une néphrectomie contralatérale quelques jours après la réouverture de l'uretère obtiennent donc une meilleure régénération, mais leurs résultats sont malgré tout très divers.

Dans ces conditions, PRIDGEN (53) estime qu'il faut une occlusion de plus d'une semaine pour que les dommages soient irréversibles chez le chien, et HINMAN (28) estime qu'il faut plus de 2 semaines chez le rat.

La réouverture de l'uretère (avec néphrectomie contralatérale) est suivie d'une amélioration suffisante pour permettre la survie de l'animal si l'occlusion a duré jusqu'à 14 jours dans les expériences de SCHIRMER (64), 19 jours dans celles de JOELSON (34), 28 jours dans celles de KERR (tous chez le chien). Les divergences entre les résultats de ces auteurs ont plusieurs causes.

Les variations spécifiques jouent incontestablement un rôle. Les différences individuelles peuvent aussi avoir une certaine importance. Si une étude porte sur un très petit nombre d'animaux, ses résultats ne peuvent pas être considérés comme très sûrs.

Les auteurs ont également utilisé des méthodes très différentes pour mesurer la fonction rénale après la régénération et il semble, par exemple, que la régénération anatomique ne corresponde pas toujours à la régénération fonctionnelle. En effet, on n'obtient pas les mêmes résultats suivant que l'on considère la régénération anatomique, la clearance du PAH ou de l'inuline, la consommation d'oxygène par les tissus ou l'excrétion de phénolsulphonphtaléine.

Signalons enfin que le danger d'infection est accru lors d'une obstruction des voies urinaires et que cet élément peut aussi influencer le cours de la régénération (48, 69).

3. BUTS ET PLAN DU TRAVAIL

Nous avons choisi, pour notre étude, les conditions les plus favorables à la régénération, c'est-à-dire ablation du rein contralatéral le jour de la réouverture de l'uretère pour une occlusion de 2 jours, quelques jours plus tard pour une occlusion de 7, 14, 21 et 35 jours.

Nous avons vérifié la stérilité de l'urine à la réouverture de l'uretère et à la mort des animaux pour que le facteur infection ne trouble pas nos résultats, et nous avons utilisé un nombre de rats suffisamment grand pour que les variations individuelles n'influencent pas nos résultats.

Nous avons choisi des méthodes assez variées pour pouvoir nous faire une idée de tous les aspects du problème:

1) **Méthodes anatomiques:** poids des reins, histologie.

2) **Méthode semi-morphologique,** semi-physiologique: observation du rein après injection intraveineuse de vert Lissamine, *in vivo*.
Cette méthode nous permettra d'établir une relation entre la morphologie et la fonction du rein.

3) **Méthodes physiologiques:** taux sanguin d'urée, clearance de l'hippurate, volume et osmolalité de l'urine.

Ces méthodes ont l'avantage de pouvoir être utilisées sur les animaux vivants, éveillés ou anesthésiés, et de pouvoir être répétées plusieurs fois sur le même individu.

4. MÉTHODES

4.1. Méthodes opératoires

Nous avons utilisé environ 700 rats mâles SIV de Ivanovas, pesant 180 à 250 g lors de la première opération, et disposant à volonté d'eau et de nourriture standard Nafag 185 pendant tout le cours des expériences.

a. **Ligature de l'uretère.**

Les rats ont été anesthésiés avec du Nembutal (50 mg/kg en injection intrapéritonéale). Après laparotomie, l'uretère a été ligaturé par un fil de soie en trois endroits dans sa partie médiane (fig. 1). Dix à vingt minutes avant la ligature, ils ont reçu en une injection i.v. 1 mg/kg de gentamycine et 10 mg/kg de chloramphénicol, dilués dans 10 ml/kg de solution isotonique.

b. **Réouverture de l'uretère.**

L'opération a eu lieu sous narcose au Nembutal (50 mg/kg). Après avoir sectionné l'uretère de part et d'autre des ligatures, nous avons introduit dans l'uretère une canule de polyéthylène cônique, étirée sur la flamme (longueur 1,5 cm, diamètre des extrémités 0,3 et 1-2 mm), l'extrémité large dans la partie proximale, dilatée par suite de l'occlusion. A l'aide d'un fil de soie 6/0, nous avons fixé les deux parties de l'uretère à la canule pour éviter que ces éléments ne se déplacent (fig. 2).

Un examen de l'urine s'échappant du rein nous a permis d'éliminer les animaux présentant une infection (6%).

A la réouverture de l'uretère, les rats ont reçu une seconde dose d'antibiotiques, égale à la première.

L'occlusion a duré 2, 7, 14, 21 ou 35 jours.

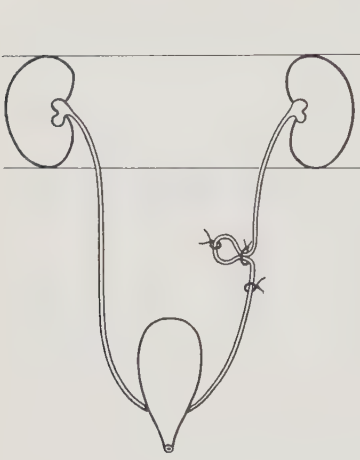

FIG. 1.
Occlusion de l'uretère.

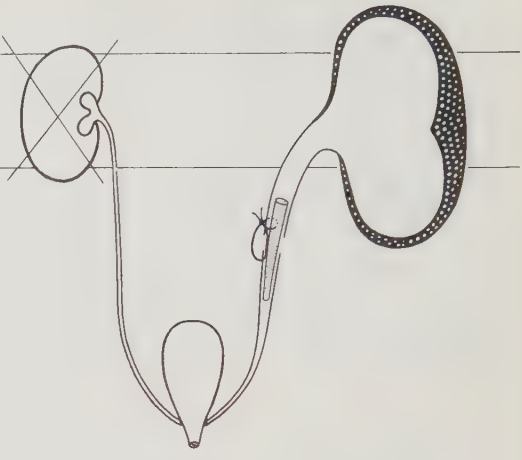

FIG. 2.
Réouverture de l'uretère.

c. **Néphrectomie.**

Nous avons procédé à l'ablation du rein sain sous narcose au Nembutal (50 mg/kg).

A cette occasion nous avons vérifié le bon fonctionnement de l'uretère expérimental et éliminé les animaux qui présentaient indubitablement une nouvelle occlusion ou une infection. La néphrectomie a eu lieu, pour une occlusion de

	Abréviation
2 jours: le jour de la réouverture	2N/...
7 jours: *a)* le jour de la réouverture	7N/...
b) 7 jours après la réouverture	7/7/...
14 jours: *a)* le jour de la réouverture	14N/...
b) 14 jours après la réouverture	14/14/...
21 jours: *a)* le jour de la réouverture	21N/...
b) 14 jours après la réouverture	21/14/...
35 jours: *a)* le jour de la réouverture	35N/...
b) 14 jours après la réouverture	35/14/...

Les nombres inscrits à la place des ... représenteront le nombre de jours entre la néphrectomie d'une part et l'observation ou les mesures de la clearance ou de l'urée d'autre part.

Remarque : les instruments ont été stérilisés après chaque opération.

4.2. Méthodes analytiques

a. **Poids des reins.**

La pesée du rein expérimental plein, ligaturé à la naissance de l'uretère lors du prélèvement de celui-là, puis vidé du contenu du bassinet, a été effectuée à la mort de chaque rat.

Les poids mesurés ont tous été rapportés à 100 g de poids corporel.

Chez les rats ayant subi une occlusion unilatérale, le rein sain ne peut pas être utilisé comme référence car il subit une hypertrophie. C'est pourquoi, pour les rats observés après une période de 2 à 35 jours d'occlusion unilatérale (sans régénération), nous avons pris pour mesure de référence le poids moyen du rein gauche mesuré chez 51 contrôles (poids du rein rapporté à 100 g de poids corporel). Pour les rats expérimentaux néphrectomisés, nous avons utilisé, comme mesure de référence, le poids moyen du rein gauche de 20 contrôles dont le rein droit avait été enlevé plus d'une semaine auparavant. Ce sont les « contrôles néphrectomisés unilatéralement » (contrôles N.U.).

b. **Histologie.**

A la mort de l'animal, les reins ont été prélevés et conservés au formol à 4 %. Les coupes histologiques ont été observées après avoir été colorées à l'hématoxyline-éosine, à l'acide para-amino salicylique ou au bleu chromotropaniline.

c. **Observation de la surface du rein après injection de vert Lissamine.**

Les rats narcotisés au Nembutal (50 mg/kg) ont été fixés sur une table d'opération dotée d'un thermostat qui permet de maintenir la température corporelle constante. Après trachéotomie et laparotomie, le rein expérimental (gauche) a été exposé et maintenu à température constante par un bain d'huile chauffée à la température corporelle. Une canule intracarotidienne connectée à un manomètre électronique (Statham transducer) et à un enregistreur (Rika-Denki) nous a permis d'enregistrer continuellement la pression artérielle. Les animaux qui avaient, en début d'expérience, une pression inférieure à 80 mmHg n'ont pas été pris en considération. L'observation de la circulation sanguine et les mesures des temps de passage du vert Lissamine dans les tubules ont été effectuées selon la méthode de Steinhausen (70).

Après avoir injecté dans la veine fémorale 0,025 ml/100 g de vert Lissamine à 10%, nous avons mesuré les temps suivants:

O: apparition du colorant dans le système vasculaire.
A: coloration du premier tubule proximal.
B: décoloration de la totalité ou de la presque totalité des tubules proximaux.
C: coloration du premier tubule distal.
D: décoloration de la majorité des tubules distaux.

Les temps A, B, C, D ont été déterminés 1 à 4 fois chez le même animal.

Nous avons adopté les désignations suivantes:

T.P.: temps de passage.	C-B: T.P. anse de Henlé.
B-A: T.P. proximal.	D-C: T.P. distal.

Ces désignations ne correspondent pas exactement à la structure anatomique. mais seulement aux segments visibles en surface (fig. 3).

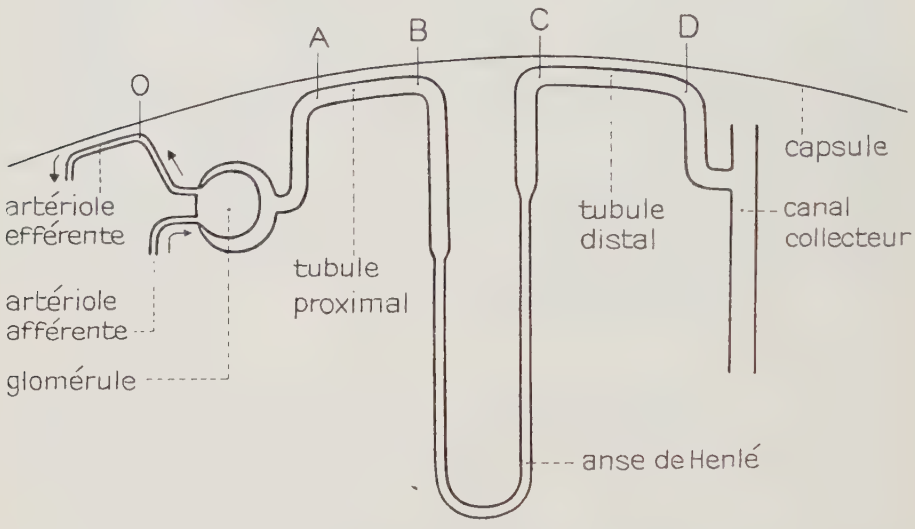

FIG. 3.
Mesure du temps de passage du vert Lissamine.

d. **Examens bactériologiques.**

Les échantillons d'urine prélevés dans l'uretère à la réouverture de celui-ci ou dans le bassinet à la mort de l'animal, ont été dilués 1:10 000 avec une solution isotonique stérile et incubés sur plaque au sang pendant 24 h à 37° C. Une colonie sur la plaque correspond donc à 10 000 germes dans l'urine initiale. La nature des germes et leur résistance aux antibiotiques ont été déterminées dans les expériences préliminaires.

Tous les germes étaient sensibles au chloramphénicol ou à la gentamycine.

e. **Urée sanguine.**

Chez tous les animaux, nous avons prélevé régulièrement, sous narcose à l'éther, environ ½ ml de sang, dans le plexus rétro-orbital, pour y déterminer le taux d'urée.

Après avoir dilué le sang dans les proportions ⅓ avec de l'eau distillée, provoquant une hémolyse complète, nous avons mesuré la concentration de l'urée dans un auto-analyseur « Technikon », selon la méthode standard.

f. **Clearance du PAH.**

Nous avons pris, pour mesure du courant plasmatique intrarénal effectif, la valeur de la clearance de l'ortho-iodo-hippurate marqué à l'iode 125, déterminée selon la méthode décrite par BLAUFOX en 1967 (3).

Les rats, dont la température est maintenue constante à l'aide d'une lampe, ont reçu, sous narcose au Nembutal (50 mg/kg), une injection unique de 0,15 à 0,30 ml d'ortho-iodo-hippurate (env. 15 μ Ci) dans la veine fémorale.

Nous avons mesuré indirectement la courbe de disparition de l'activité dans le sang pendant une heure en plaçant sur la tête de l'animal le collimateur d'un détecteur double avec enregistreur à deux pistes. Nous pouvions effectuer ces mesures chez deux rats simultanément. Deux échantillons de plasma, prélevés à la 10e et à la 60e minute, nous ont permis de déterminer la radioactivité réelle du plasma. Ces mesures ont été faites dans un détecteur à puits. Les mesures de clearance ont été réalisées dans les laboratoires de Médecine nucléaire du « Bürgerspital », directeur, P. D. Dr Fridrich.

La courbe enregistrée, reportée sur papier semi-logarithmique, est analysée selon le principe bicompartimental de SAPIRSTEIN (59) (fig. 4).

La première partie de la courbe (env. 30 min.) est la résultante de deux composantes:

1. Disparition de la substance due à l'excrétion rénale.
2. Disparition de la substance due à son expansion dans l'espace extracellulaire.

La seconde partie de la courbe (une droite sur papier semi-logarithmique) représente l'excrétion rénale seule. En extrapolant cette droite vers la gauche (no 1) et en la soustrayant de la première partie de la courbe, nous obtenons la composante no 2, une droite également. Nous corrigeons ces deux droites en fonction des valeurs plasmatiques réelles (1′ et 2′). Connaissant les pentes b_1 et b_2 des droites 1′ et 2′, leurs intersections A et B avec l'axe des Y, et l'activité de la dose initiale injectée (D), nous pouvons calculer la clearance selon la formule de SAPIRSTEIN (59):

$$\text{Clearance} = \frac{D \cdot b_1 \cdot b_2}{Ab_1 + Bb_1}$$

Nous avons mesuré la clearance chez les rats expérimentaux une semaine, trois semaines et cinq semaines après la néphrectomie. Toutefois certains rats ont dû être éliminés pour cause d'infection et d'autres sont morts pendant une narcose avant la cinquième semaine.

Discussion de la méthode des clearances

Nous avons préféré la méthode de BLAUFOX à la méthode traditionnelle pour les deux raisons suivantes:

1. Etant donné la forte dilatation du bassinet des reins qui ont subi une occlusion de l'uretère, il n'est pas possible de faire des déterminations précises de l'hippurate dans l'urine car l'espace mort est trop grand.
2. La méthode de BLAUFOX présente l'avantage de pouvoir être répétée plusieurs fois chez le même animal, si l'on s'assure que toute la substance active a été éliminée d'une mesure à l'autre. Ceci nous permet donc d'observer la régénération individuelle de la fonction rénale et de réduire le nombre d'animaux opérés.

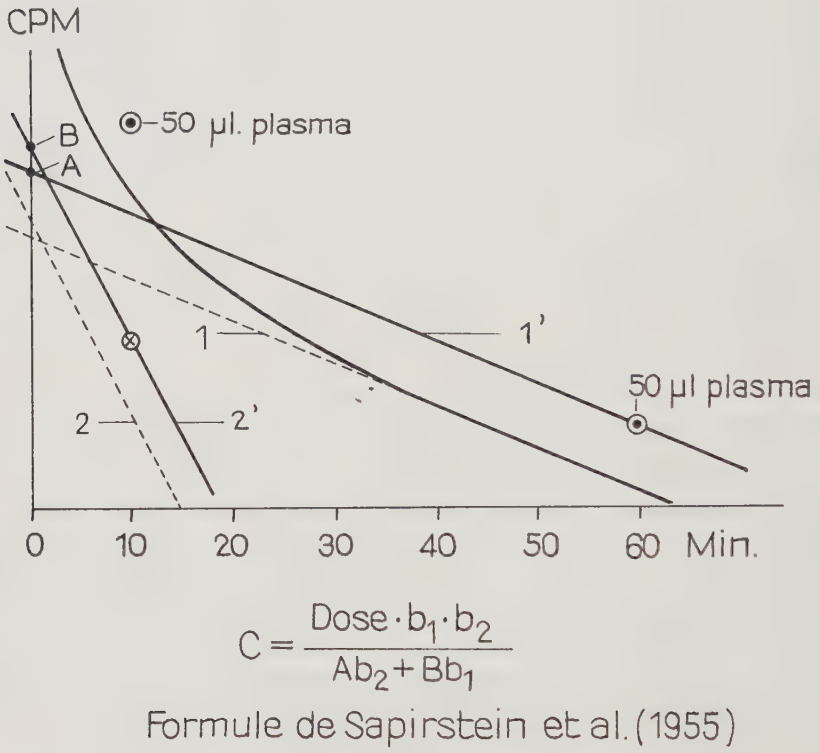

FIG. 4.
Calcul de la clearance de l'hippurate.

Les valeurs obtenues par cette méthode correspondent à la clearance effective de l'hippurate et sont légèrement inférieures au courant plasmatique rénal total. Cette différence sera d'autant plus grande que la fonction sera plus faible, comme le montrent les observations de FORGÁCS (15), WIDEN (77) et SUKI (74), qui notent une grande dissociation entre la clearance du PAH et le flux plasmatique rénal pour les reins hydronéphrotiques.

En effet, dans nos observations (p. 793), nous voyons qu'après injection de vert Lissamine les glomérules sont encore irrigués alors que les tubules ont cessé toute activité.

g. **Etudes métaboliques.**

Les cages métaboliques, où les rats avaient libre accès à l'eau et à la nourriture, nous ont permis de mesurer le volume d'urine excrété en 24 heures pendant 5 jours, précédés de 2 jours d'acclimatation. Dans les résultats, nous avons considéré les valeurs obtenues à la fin de cette période.

h. **Osmolalité de l'urine.**

L'osmolalité des échantillons prélevés le matin, par miction, a été mesurée à l'aide d'un osmomètre « Knauer ».

i. **Calculs.**

Les moyennes calculées sont accompagnées de la déviation standard dans les tabelles et de la déviation ou de l'erreur standard sur les graphiques.

La différence entre deux moyennes est considérée comme significative (S) lorsque la valeur de p, calculée par le test de Student, est égale ou inférieure à 0,05, et comme non significative (NS) si cette valeur est supérieure à 0,05.

Pour désigner les différentes parties du rein, nous avons adopté la nomenclature indiquée à la figure 5.

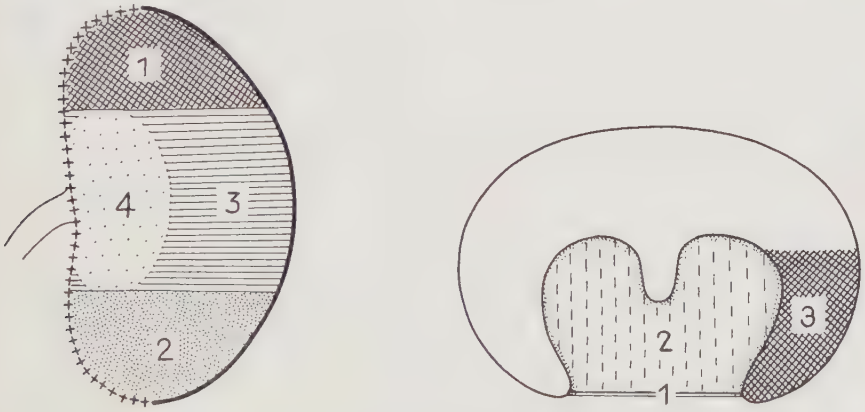

FIG. 5.

Nomenclature.

A

Rein vu en surface.
———— Bord externe.
++++ Bord interne.
3. Pôle antérieur.
4. Pôle postérieur.
5. Partie médiane.
6. Région du hile.

B

Rein vu en coupe transversale.
1. Hile.
2. Bassinet.
3. Paroi extérieure du bassinet, qui correspond généralement à la région du hile de la figure 5A.

5. RÉSULTATS

5.1. Poids des reins

a. *Effet de la néphrectomie unilatérale sur le poids des reins.* (Exprimé en g/100 g de poids corporel.)

Poids moyen chez 51 contrôles: $0,45 \pm 0,07$
Poids moyen chez 20 contrôles néphrectomisés: $0,55 \pm 0,06$
Différence en % du poids des contrôles: $+22$ S ($p > 0,001$)

b. *Effet de l'occlusion unilatérale sur le poids des reins.* (Exprimé en g/100 g de poids corporel.)

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 2

Poids des reins après occlusion unilatérale de l'uretère.

Durée de l'occlusion:	2 jours	7 jours	14 jours	21 jours	35 jours
n	12	10	8	9	7
R. G. plein	$0,63 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,16$	$1,60 \pm 0,36$	$2,11 \pm 0,43$	$3,07 \pm 0,20$
Diff. en %	+40 S	+111 S	+356 S	+370 S	+583 S
R. G. vide	$0,51 \pm 0,08$	$0,54 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,09$	$0,35 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,09$
Diff. en %	+13 S	+20 S	+9 NS	−22 S	−33 S
R. D.	$0,47 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,06$	$0,47 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,10$	$0,53 \pm 0,07$
Diff. en %	+4 NS	+9 NS	+4 NS	+20 S	+18 S

n: nombre de mesures.
R. G.: rein gauche, dont l'uretère est ligaturé.
R. D.: rein droit.
Diff. en %: différence de poids entre le rein considéré et le poids des reins des contrôles néphrectomisés unilatéralement, en pourcentage par rapport à ceux-ci.

Lorsque la durée de l'occlusion augmente,

1. le poids total du rein occlus augmente. Après 2 jours déjà, il est significativement supérieur à celui des contrôles;

2. le poids du rein occlus, vidé du contenu du bassinet, augmente plus, pendant les 2 premières semaines d'occlusion, que celui du rein contralatéral. Mais après 3 et 5 semaines, le rein expérimental subit une atrophie nette (-22 et -33% par rapport aux contrôles N.U.).

Il est important de noter que le poids d'un rein non fonctionnel (bassinet vidé de son contenu) peut être supérieur à celui d'un rein sain. Il s'agit probablement d'une accumulation de liquide stagnant dans les tubules (néphrohydrose), ou d'oedème interstitiel.

c. *Effet de la réouverture après occlusion de l'uretère pendant 2 à 35 jours et ablation du rein sain.*

Le tableau suivant nous indique les poids moyens avec la déviation standard, le nombre de mesures et la différence entre les moyennes des groupes (en g/100 g de poids corporel) et celles des contrôles néphrectomisés, en % par rapport à celles-ci.

TABLEAU 3

Poids des reins après occlusion et réouverture de l'uretère gauche et néphrectomie droite.

Durée de l'occlusion:	2 jours	7 jours	14 jours	21 jours	35 jours
n	21	7	11	7	5
R. E. plein	0,92 ± 0,27	1,07 ± 0,41	1,27 ± 0,65	1,54 ± 0,71	1,91 ± 1,30
Différence	+67 S	+94 S	+131 S	+180 S	+247 S
R. E. vide	0,67 ± 0,12	0,57 ± 0,06	0,48 ± 0,10	0,40 ± 0,09	0,28 ± 0,12
Différence	+22 S	+4 NS	−13 S	−27 S	−49 S

R. E.: rein expérimental.

En comparant ces résultats avec les précédents (p. 000, tableau 2), nous pouvons faire deux remarques:

1. Le poids du rein plein, après la régénération, reste très supérieur à celui des contrôles, mais il est toujours inférieur à celui des reins qui ont subi une occlusion de même durée. Cela signifie que la dilatation du bassinet due à l'occlusion ne se réduit que partiellement après la réouverture de l'uretère ligaturé.
2. Le poids du parenchyme ne présente pas une augmentation importante (pour une occlusion de plus de 2 jours) par rapport à celui des reins dont l'uretère n'a pas été réouvert.

Voici les différences entre ces deux valeurs, exprimées en % du poids du rein qui a subi une occlusion.

Durée de l'occlusion:	2 jours	7 jours	14 jours	21 jours	35 jours
Différence	+32 S	+6 NS	−2 NS	+14 NS	−7 NS

Il est frappant de remarquer que, malgré une nette amélioration de la fonction (mesurée par le taux sanguin d'urée et la clearance de l'hippurate), le poids du parenchyme n'augmente pas pendant la période de régénération (fig. 6).

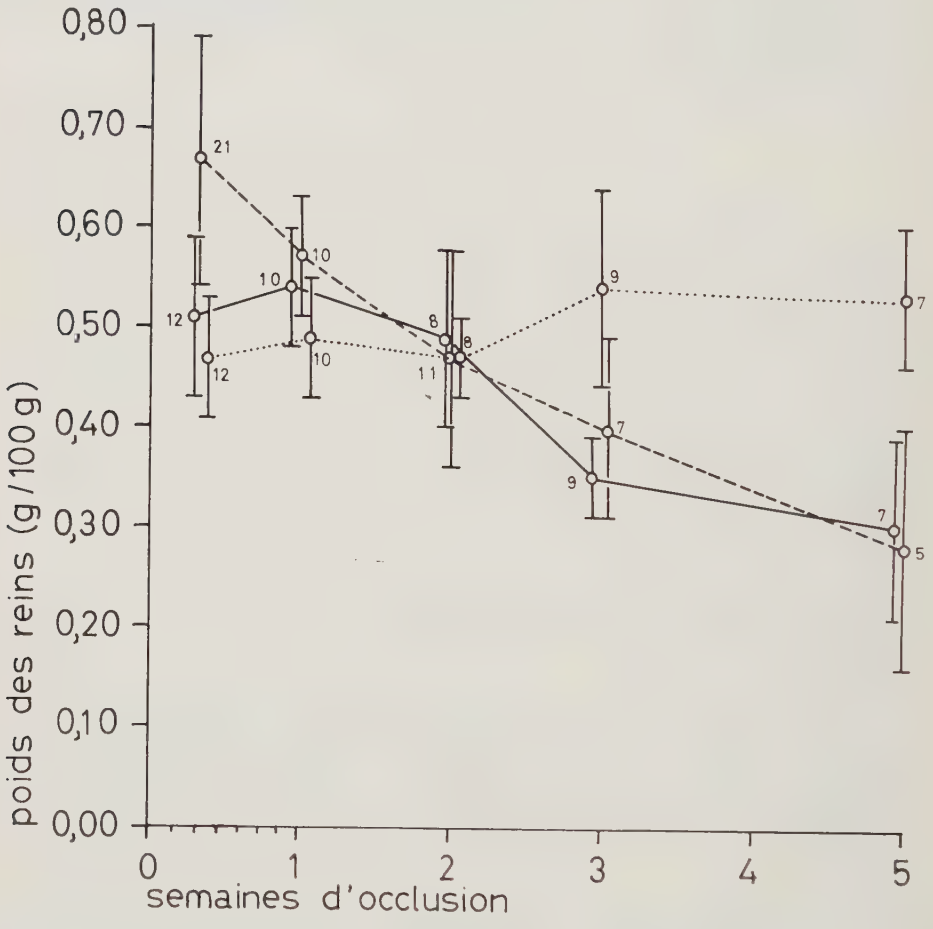

FIG. 6.

Poids des reins vides.

——————0 Rein gauche occlus.
. . . . . 0 Rein droit avec occlusion de l'uretère gauche.
— — — —0 Occlusion gauche puis réouverture (1-7 semaines), néphrectomie droite.

0 — — — — déviation standard
0 — — — — moyenne.
0 7 — — — nombre de mesures.

5.2. Histologie

Occlusion de l'uretère gauche

La seule modification visible après **2 jours** d'occlusion est une dilatation des tubules collecteurs dans toutes les zones du rein, du cortex à la papille. Cette modification sera d'autant plus accentuée que l'occlusion sera plus longue. Le tissu interstitiel ne présente pas d'oedème. Le bassinet est légèrement dilaté.

Après **une semaine** d'occlusion, on remarque, en plus de la dilatation des canaux collecteurs, une dilatation des tubules distaux. Les cellules épithéliales sont légèrement aplaties.

Après **deux semaines** d'occlusion, la dilatation des canaux collecteurs persiste dans toutes les régions du rein. Les tubes proximaux sont fermés en surface et dilatés en profondeur. Il y a des infiltration focales de lymphocytes et de cellules plasmatiques entre les tubules qui ne sont pas détruits.

Trois semaines après le début de l'occlusion, le cortex et la médulla formant les parois extérieures du bassinet (qui est fortement dilaté) sont atrophiques. Il semble que sous l'effet de la pression sur les tissus, les tubules se sont fermés et forment une masse compacte, faisant apparaître les glomérules en surface. Dans la partie médiane du rein, les canaux collecteurs sont très dilatés; une partie des tubules proximaux sont dilatés, les autres atrophiés.

Après **cinq semaines** d'occlusion, quelques tubules proximaux sont encore ouverts dans la partie médiane du rein, tous les autres sont atrophiés et leur lumen est fermé. On trouve des polynucléaires et des globules rouges dans la lumière dilatée des canaux collecteurs. La papille est atrophiée et, dans cette région, les tissus interstitiels sont oedémateux et sont envahis par du tissu conjonctif fibreux.

Occlusion et réouverture de l'uretère

Occlusion pendant 2 jours, néphrectomie contralatérale le jour de la réouverture (2N/70).

Le rein est légèrement hydronéphrotique. Dans la partie centrale du rein, l'aspect histologique est normal.

Dans une petite région située au pôle du rein chez le n° 490 et entre la partie centrale et les pôles pour le n° 491, on voit des traces de pyélonéphrite interstitielle, des infiltrations de cellules plasmatiques et lymphocytaires, et une destruction partielle des tubules, mais il ne s'agit pas d'une infection fraîche.

On observe quelques tubules dilatés (surtout dans leur partie distale) aux pôles du rein. A part cela, l'aspect du rein est normal.

Occlusion pendant une semaine, néphrectomie contralatérale une semaine après la réouverture (7/7/35).

On remarque une très légère néphrohydrose: les tubules proximaux droits et les tubules collecteurs sont dilatés, surtout dans la région de la papille. Le tissu interstitiel est très légèrement oedémateux. Aux pôles, quelques signes de dégénérescence: tubules fermés, apparition de tissu conjonctif, infiltrations leucocytaires.

La partie centrale du rein serait facilement accessible à la microponction.

Occlusion pendant deux semaines, néphrectomie contralatérale deux semaines après la réouverture (14/14/35).

Dans la partie centrale, tous les tubules sont ouverts et légèrement dilatés.

Les parois du bassinet (fortement dilaté) sont amincies: les tubules, tous fermés, forment une masse compacte, et les glomérules se trouvent presque tous juste sous la capsule. A la pointe de la papille, qui est atrophiée, on voit quelques leucocytes neutrophyles.

Occlusion pendant trois semaines, néphrectomie trois semaines après la réouverture (21/21/28).

La partie médiane et la papille sont normales, à l'exception de quelques tubules proximaux et distaux dilatés, mais dont l'épithélium a une épaisseur normale.

La paroi extérieure du bassinet a le même aspect que dans le rein précédent: seuls les vaisseaux sanguins et les glomérules sont encore normaux et susceptibles de se colorer après injection de vert Lissamine; tous les tubules sont fermés.

Quelques infiltrations cellulaires sur les pôles.

Occlusion pendant cinq semaines, néphrectomie deux semaines après la réouverture (35/14/21).

Dans la partie centrale, tous les tubules sont dilatés, et près du bassinet, les cellules épithéliales des canaux collecteurs se sont multipliées et présentent une hypertrophie. Il y a infiltration de lymphocytes mais certainement pas d'infection actuelle.

Les bords du bassinet ont le même aspect que chez les deux reins précédents.

Aspect de la papille, quelques semaines après la réouverture

Macroscopiquement, nous remarquons une atrophie irréversible de la papille d'autant plus marquée que l'occlusion a duré plus longtemps. La papille mesure en effet,

si l'occlusion a duré				2	jours:	4,5	±	0,6	mm	n=14
»	»	»	»	7	»	4,2	±	0,9	»	» 11
»	»	»	»	14	»	3,1	±	0,7	»	» 13
»	»	»	»	21	»	2,8	±	0,6	»	» 11
»	»	»	»	35	»	2,1	±	0,7	»	» 5

n: nombre de mesures.

L'observation des coupes histologiques montre que les canaux collecteurs, dans cette région, sont très dilatés. La lumière des anses de Henlé est ouverte. Les épithéliums des néphrons ne présentent pas d'anomalie importante (alors qu'avant la réouverture, l'épithélium des canaux collecteurs avait presque disparu). Seuls les reins du groupe 35/14/... présentent encore un tissu interstitiel oedémateux et sclérosé.

5.3. Observations avec le vert Lissamine

a. *Contrôles*

Les observations faites chez les contrôles (rein gauche), nous ont donné les résultats suivants pour les temps de passages (T.P.) mesurés selon la méthode indiquée à la page 783.

T.P. proximal:	11 ± 5 secondes	en 37 mesures
T.P. anse de Henlé:	21 ± 8 »	» 38 »
T.P. distal:	43 ± 18 »	» 38 »

b. *Contrôles néphrectomisés unilatéralement*

Dans ce groupe, nous avons obtenu les valeurs suivantes:

T.P. proximal:	13 ± 4 secondes	en 43 mesures
T.P. anse de Henlé:	15 ± 5 »	» 43 »
T.P. distal:	35 ± 12 »	» 43 »

Dans ces deux groupes, le fonctionnement de tous les tubules est bien synchrone, et les temps de passage varient très peu d'un tubule à l'autre et d'une région du rein à l'autre. La phase vasculaire (entre le temps O et le temps A) est très uniforme à la surface du rein. Cette remarque n'est plus toujours valable pour les deux groupes de reins expérimentaux (occlusion unilatérale et occlusion puis régénération), ce qui rend difficile l'estimation des temps de passage. Souvent, la décoloration des tubules distaux est si mauvaise qu'elle gêne la mesure suivante, car une partie des tubules restent colorés.

La précision des mesures n'est pas suffisante pour qu'une analyse statistique aît un sens.

c. *Occlusion unilatérale de l'uretère*

Nous avons observé le fonctionnement des tubules avant la régénération, c'est-à-dire sur des reins dont l'uretère avait été ligaturé et non réouvert.

Occlusion pendant deux jours (16 rats).

La vascularisation est irrégulière sur toute la surface du rein qui présente des marbrures rouges et blanches. Ces taches ont une surface environ égale à celle occupée par un néphron et sont encore plus évidentes après injection de vert Lissamine.

L'aspect des tubules est aussi très irrégulier: les uns sont fermés, les autres sont normaux ou dilatés. Les proportions entre ces trois catégories varient d'un rat à l'autre, et leur répartition à la surface d'un même rein est très variable aussi. On a souvent plus de tubules dilatés dans la région du hile et plus de tubules normaux sur le bord extérieur du rein, mais ce n'est pas une règle générale.

Le pourcent de tubules qui se colorent après injection de vert Lissamine varie d'un rat à l'autre entre 1 et 60 et il est souvent plus élevé, chez le même rat, à la troisième injection de vert Lissamine qu'à la première. Le temps entre la coloration vasculaire et celle du premier tubule proximal est prolongé à 7-15 secondes chez la plupart des animaux, et peut même atteindre 20 secondes.

Occlusion pendant 7 jours (13 rats).

La vitesse à laquelle circule le colorant dans le tubule proximal varie beaucoup d'un tubule à l'autre. Le colorant disparaît de la surface du rein après une à cinq minutes sans qu'il soit possible de distinguer une phase distale, car la coloration proximale n'est pas terminée dans tous les tubules lorsque le vert Lissamine atteint les tubules distaux.

Une partie des tubules qui se colorent ont un diamètre et un aspect normaux, d'autres sont dilatés et le colorant y circule très lentement. Mais les tubules apparemment normaux ou dilatés ne se colorent pas tous. La répartition des tubules actifs à la surface du rein est très irrégulière.

La surface du rein présente des marbrures très marquées dans la région du hile, mais le bord extérieur est en général uniformément coloré. Les vaisseaux sanguins superficiels sont légèrement dilatés.

La moitié, environ, des tubules sont fermés et une partie des autres (env. 1/10) sont dilatés. Ceux-ci se trouvent le plus souvent groupés dans la région du hile, région où les marbrures, pendant la phase vasculaire, sont très prononcées, et où le pour-cent des tubules colorés ne dépasse guère 1 à 2. Sur le reste du rein, 20 à 40% des tubules se colorent entre la 10e et la 60e seconde après l'apparition du colorant à la surface du rein, et la décoloration complète n'a lieu qu'après

plusieurs minutes. C'est sur le bord externe du rein que le pour-cent de tubules colorés est le plus élevé.

Occlusion pendant 14 jours (8 rats).

Les reins de ce groupe présentent 2 régions nettement distinctes:

1. région du hile (p. 787, fig. 5);
2. le reste du rein.

1. Les marbrures sont très accusées dans cette région, et une partie des capillaires sanguins ne se colorent pas avec le vert Lissamine. Les glomérules sont visibles, parfois même sans colorant. La structure tubulaire a disparu pour faire place à un tissu fibreux, très irrégulièrement vascularisé. Cette paroi est très mince et transparente.

2. Les marbrures qui étaient bien marquées près du hile s'estompent pour disparaître complètement sur le bord externe où la phase vasculaire est uniforme.

Cinq secondes environ après l'apparition du colorant dans le système vasculaire, 1 à 50% des tubules se colorent et le flux intratubulaire est visible pendant une minute, après quoi la coloration disparaît très lentement. Ce sont surtout les tubules situés sur le bord externe qui se colorent. Les tubules qui ne se colorent pas sont encore bien visibles, mais fermés.

Occlusion pendant 21 jours (10 rats).

Le rein présente une image semblable à celle du groupe précédent, mais la zone atrophiée s'étend et la zone encore active se réduit, et se localise au centre du bord externe. 5 à 30% des tubules se colorent encore dans cette région, la circulation du liquide est visible pendant une minute, puis la coloration disparaît lentement. Le diamètre des tubules est très variable. Entre cette zone et la région atrophiée, on peut distinguer des tubules qui sont fermés et ne se colorent pas.

Les glomérules sont visibles avec le vert Lissamine dans ces 2 dernières régions, alors qu'ils sont visibles même sans colorant dans la région du hile.

Occlusion pendant 35 jours

La partie active est réduite, en surface, à une vingtaine de tubules au maximum (il y en a d'autres sur la face dorsale de l'organe, mais ils ne sont pas visibles dans nos observations) tous situés au centre du bord externe du rein. Si l'on observe la surface du rein en se rapprochant du hile, on verra tout d'abord des vestiges de tubules, présentant une image tout à fait désorganisée dans la région du hile. Là, l'injection de vert Lissamine fera apparaître les artérioles afférentes, puis les glomérules; la phase vasculaire n'est régulière qu'au centre du bord externe.

d. *Occlusion et réouverture de l'uretère gauche, ablation du rein droit*
(Régénération pendant 5 à 10 semaines)

Dans un groupe d'expériences préliminaires, nous avons observé des reins dont l'uretère avait été réouvert après une occlusion de 2 et 7 jours, sans ablation du rein sain. L'observation a eu lieu 1, 2, 3 et 4 semaines après la réouverture de l'uretère, pour voir s'il y avait une augmentation du nombre de tubules colorés par le vert Lissamine lorsqu'on prolonge la période de régénération. Ces expériences nous montrent que tel n'est pas le cas.

Il faut d'autre part signaler que le risque d'infection et la dilatation du bassinet augmentent avec la durée de la période de régénération et nous n'avons donc pas intérêt à trop prolonger celle-ci. Nous verrons (p. 000, fig. 11 et p. 000, fig. 12) aussi que les clearances de l'hippurate et le taux sanguin d'urée nous indiquent une stabilisation de la fonction rénale une semaine après l'ablation du rein sain, nous pouvons admettre que la durée de la période de régénération à partir de la néphrectomie, pour autant qu'elle soit supérieure à une semaine, n'a pas d'influence sur la fonction de nos reins. C'est pourquoi nous n'en tiendrons pas compte dans l'exposé qui suit. Seule la durée de l'occlusion a un effet déterminant.

Les valeurs moyennes sont indiquées dans le tableau 4 et le graphique (fig. 10) donne une idée des valeurs individuelles. L'aspect du rein est représenté schématiquement à la figure 8.

Occlusion pendant 2 jours (14 rats).

Le rein droit a été enlevé le jour de la réouverture de l'uretère gauche.

A part 4 cas où l'on a une légère hydronéphrose (due probablement à un mauvais fonctionnement de la réouverture), les reins présentent un aspect normal. On remarque tout au plus une légère dilatation des vaisseaux de la capsule et des tubules.

Tous les tubules se colorent après injection de vert Lissamine. La phase vasculaire est normale, mais dans certains tubules, les temps de passage sont plus longs que chez les contrôles néphrectomisés unilatéralement.

Dans 2 cas, on remarque une légère marbrure du rein, surtout dans la région du hile, région où le temps de passage est prolongé et où l'on peut observer des vaisseaux sanguins vides.

Occlusion pendant une semaine (5 rats).

Néphrectomie droite une semaine après la réouverture de l'uretère gauche.

Si l'occlusion a duré une semaine ou plus, on peut distinguer 3 régions à la surface du rein, après la période de régénération (fig. 7).

1. **Zone non fonctionnelle.**

La vascularisation est irrégulière dans quelques cas, et cette région est parfois marbrée. Les vaisseaux de surface sont dilatés. Ils se colorent avec le vert Lissamine, de même que les glomérules, qui sont aussi visibles sans coloration. Le parenchyme est si mince, par endroits, qu'il est transparent. Sa structure habituelle n'est pas reconnaissable et la surface du rein a un aspect fibreux.

L'aspect de cette zone est, à peu de chose près, le même qu'après une occlusion de l'uretère sans réouverture.

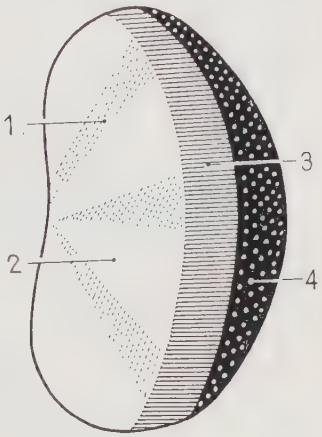

FIG. 7.
Aspect extérieur d'un rein du groupe 14/14/... après injection de vert Lissamine.

1. Réseau vasculaire dense.
2. Tissu mal vascularisé, transparent.

} Zone non fonctionnelle.

3. Zone intermédiaire.
4. Zone active.

2. **Zone intermédiaire**

La plupart des tubules sont visibles, fermés, normaux ou dilatés. La moitié d'entre eux environ se colorent avec le vert Lissamine, et les temps de passages sont de plusieurs minutes. La vascularisation est normale.

3. **Zone fonctionnelle**

La vascularisation est normale ou légèrement hypertrophiée dans cette région. Les tubules sont tous ouverts, légèrement dilatés, et se colorent avec le vert Lissamine.

Les temps de passage sont résumés au tableau 4 et représentés sur le graphique (fig. 9).

Occlusion pendant deux semaines.

Néphrectomie droite deux semaines après la réouverture de l'uretère gauche.

Dans les grandes lignes, l'aspect du rein est le même que dans les groupes précédents, à ces quelques différences près:

— Les vaisseaux superficiels sont plus souvent dilatés.

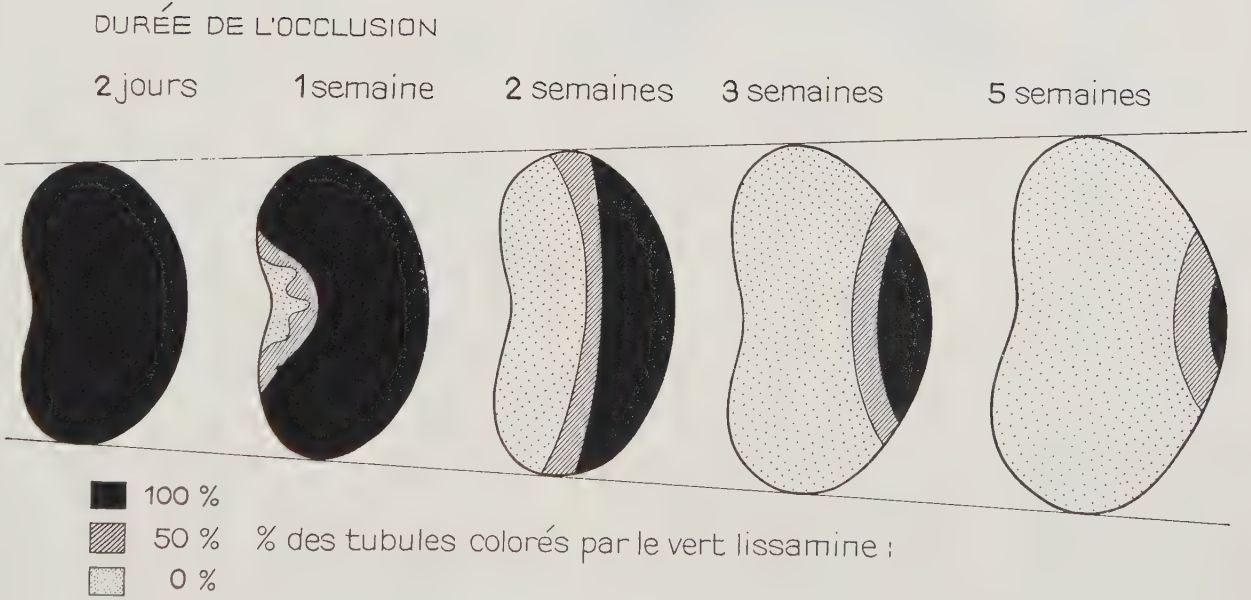

FIG. 8.

Aspect du rein après injection de vert Lissamine, lorsque la régénération est maximale.

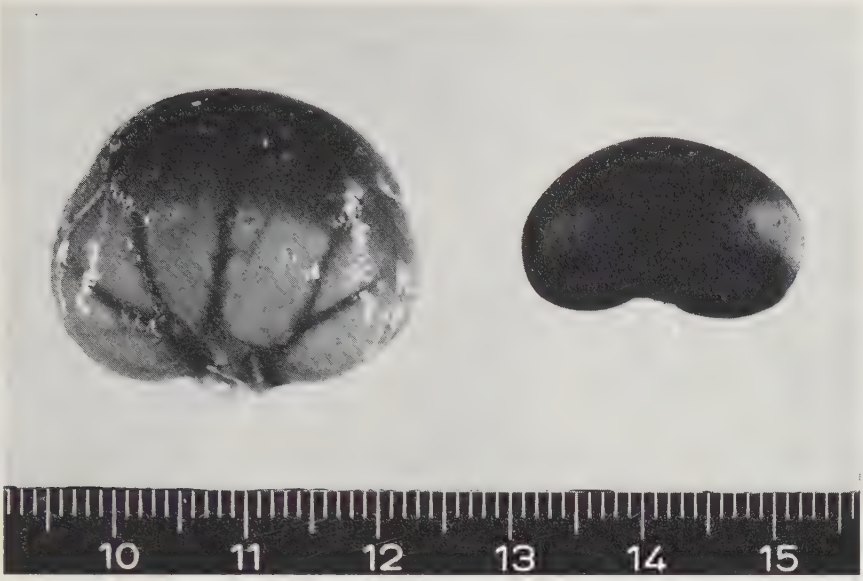

FIG. 9.

Gauche: rein ligaturé pendant 5 semaines, après 8 semaines de régénération. (35/14/42)
Droite: rein d'un contrôle du même poids corporel.

TABLEAU 4

Temps de passage du vert Lissamine chez les contrôles et dans les tubules de la partie active des reins après occlusion de l'uretère et régénération maximale. Les moyennes sont accompagnées de la déviation standard et du nombre de mesures.

Groupe	T.P. prox.	T.P. anse Henle	T.P. dist.
Contrôles	11 ± 6 38	21 ± 8 38	43 ± 9 38
Contrôles N.U.	13 ± 4 43	15 ± 5 43	35 ± 12 34
2N/...	18 ± 7 38	26 ± 10 33	69 ± 22 23
7/7...	14 ± 3 11	19 ± 3 15	53 ± 12 15
14/14/...	24 ± 13 9	21 ± 14 7	98 ± 81 6
21/14/...	17 ± 5 13	24 ± 11 17	51 ± 27 14
35/14/...	15 ± 3 5	29 ± 4 5	48 ± 19 4

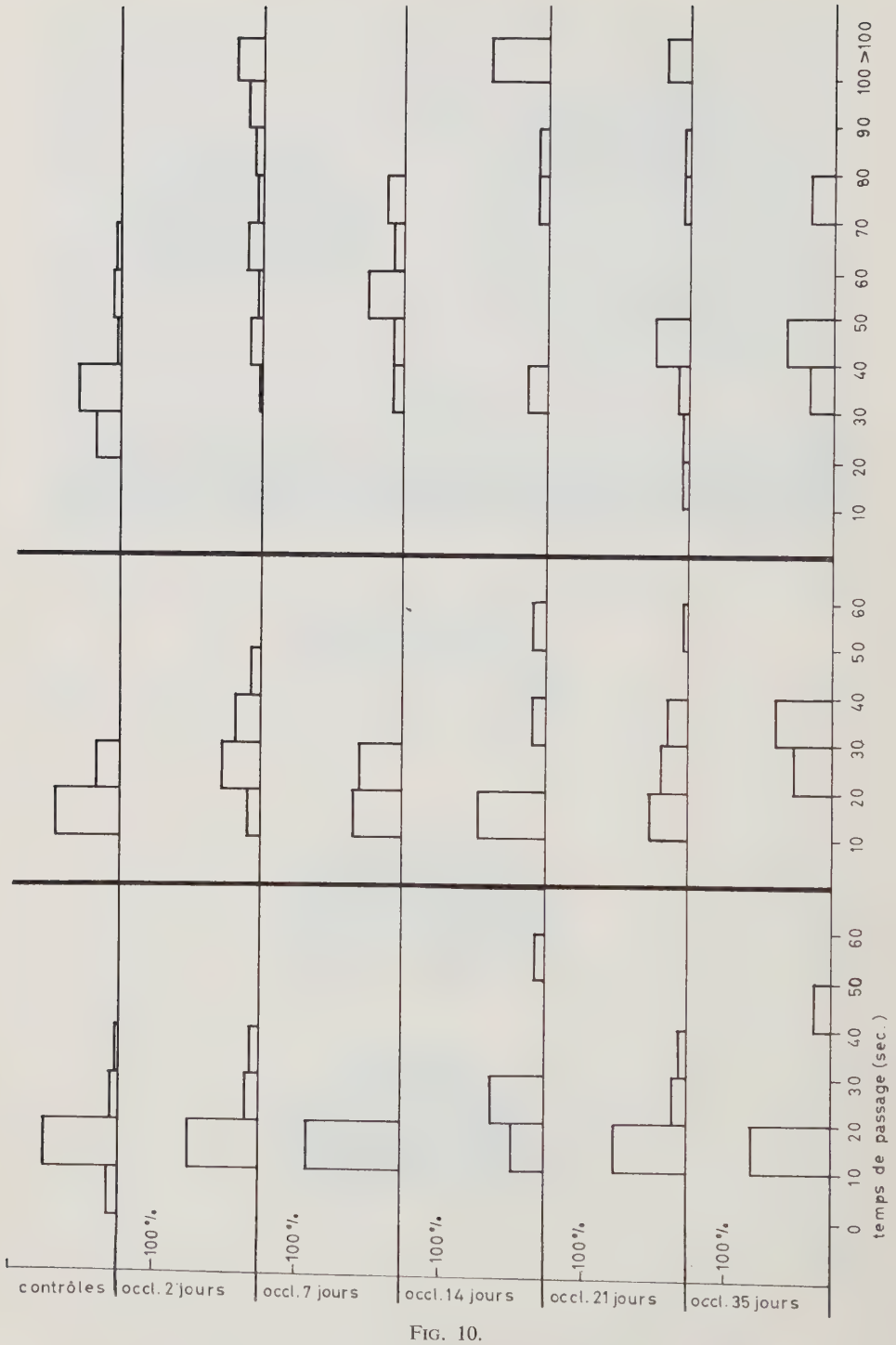

FIG. 10.
Temps de passage du vert Lissamine (en % du nombre de mesures).

— La zone atrophiée s'est étendue et représente environ la moitié de la surface visible. Dans cette région, la vascularisation superficielle forme un réseau très dense et très ramifié, disposé selon le schéma de la figure 7 et les zones très vascularisées sont séparées par des zones ischémiques. Les glomérules sont saillants et se colorent avec le vert Lissamine. Il arrive que la capsule de Bowman soit dilatée.

— La zone intermédiaire présente des marbrures roses et blanches. La structure tubulaire n'est plus que partiellement reconnaissable. Seuls quelques tubules sont dilatés, mais ils ne se colorent pas tous avec le vert Lissamine.
Les temps de passage (surtout distal) sont prolongés, et peuvent durer jusqu'à plusieurs minutes. Peut-être y a-t-il une légère coloration des cellules tubulaires qui fait paraître le temps de passage plus long qu'il n'est en réalité.

— La zone active est réduite. La vascularisation est normale ou légèrement supérieure à la normale (les vaisseaux entre les tubules sont très bien visibles).

Quelques glomérules apparaissent après injection de vert Lissamine, les tubules sont tous ouverts et se colorent tous, les temps de passage sont souvent supérieurs à ceux des contrôles néphrectomisés (graphique fig. 10). Un léger épaississement de la capsule rend l'observation difficile.

Occlusion pendant 3 et 5 semaines (7 et 2 rats).

On note, par rapport au groupe précédent, une réduction de la zone active au profit de la région atrophiée d'autant plus marquée que l'occlusion est plus longue. Les remarques faites au sujet du groupe précédent restent valables ici. Signalons toutefois que, dans la partie active, seul 50 à 80% des tubules sont colorés par le vert Lissamine si l'occlusion a duré 5 semaines.

La photographie de la figure 9 représente un rein de ce groupe.

Résumé

Lorsque l'uretère d'un rein a été réouvert aprés une occlusion de deux jours, tous les tubules de ce rein se remettent en action. La vitesse du flux intratubulaire est souvent égale ou, dans une partie des tubules, inférieure à celle des contrôles néphrectomisés unilatéralement.

Si l'uretère a été réouvert après une semaine ou plus, les tissus qui forment la paroi du bassinet s'atrophient et cette atrophie est irréversible.

Le reste du rein se remet à fonctionner, la vascularisation est normale ou augmentée, le filtrat glomérulaire circule dans 80-100% des tubules qui sont légèrement dilatés, à la même vitesse ou, dans quelques tubules, plus lentement que chez les contrôles néphrectomisés.

La zone atrophiée et la zone active sont séparées par une étroite zone intermédiaire, partiellement atrophiée. Si l'on compare les groupes ayant subi des occlusions de l'uretère de durée croissante (d'une semaine et plus), on remarque que le rapport entre la surface active et la surface atrophiée diminue, mais qu'il n'y a pas de variation, dans un sens déterminé, de la vitesse du courant intratubulaire en passant d'un groupe à l'autre.

Nous pouvons donc dire que, après la régénération, le nombre de tubules fonctionnels est d'autant plus petit que l'occlusion a duré plus longtemps, mais la vitesse du courant intratubulaire ne dépend pas de la durée de l'occlusion.

Remarque

La mesure des temps de passage dans les tubules des reins expérimentaux est rendue difficile par le fait que le fonctionnement n'est pas uniforme à la surface du rein et que la décoloration de certains tubules est très lente. Les temps de passage sont variables d'un tubule à l'autre et les mesures faites sur un groupe de tubules ne donnent qu'une idée très approximative du fonctionnement individuel des tubules. Pour avoir une idée plus exacte de la vitesse du courant intratubulaire, il faudrait mesurer celui-ci pour chaque tubule, sur un grand nombre de tubules, par micro-injection de vert Lissamine.

Il faut aussi tenir compte du fait que nos observations ne concernent que les tubules visibles à la surface du rein et que nous ne savons rien des néphrons situés en profondeur.

Pour ce qui concerne les temps de passage proximaux, nous pouvons dire qu'ils sont normaux, en général, occasionnellement prolongés, mais pour l'interprétation des temps de passage dans l'anse de Henlé et dans le tubule distal, nous devons observer la plus grande prudence. En effet, nous voyons que même chez les contrôles, ces valeurs sont très variables.

5.4. Bactériologie et nécrologie

a. *Occlusion unilatérale seule*

Il se trouve que, dans ce groupe, nous n'avons jamais eu d'infection urinaire après 2 à 35 jours d'occlusion.

b. *Occlusion et réouverture de l'uretère gauche, néphrectomie droite*

Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

Notre but est d'indiquer, dans la mesure du possible, de quoi sont morts les rats qui n'ont pas atteint le terme de l'expérience.

Nous avons divisé les rats en 5 groupes, selon la cause secondaire de leur mort, car la cause primaire n'a souvent pas pu être déterminée.

1. **Rats morts pendant une narcose**

Certains rats de ce groupe présentaient une détérioration de la fonction rénale, attestée par une brusque augmentation de l'urée sanguine lors de la narcose et il est possible qu'ils n'aient pas supporté celle-ci du fait de leur état général déficient. Il n'est toutefois pas possible de déterminer l'influence de l'urémie sur la narcose.

2. **Rats tués pour cause d'infection**

Les rats qui présentaient une infection à la réouverture de l'uretère ou à la néphrectomie ont été tués.

3. **Rats dont l'uretère n'a pas été bien réouvert**

Ils sont décelés à la néphrectomie ou, après celle-ci, du fait qu'ils sont anuriques.

4. **Rats dont la cause de la mort n'a pas pu être déterminée**

Il s'agit de rats qui ont été trouvés morts le matin et chez lesquels ni l'examen bactériologique, ni la mesure de l'urée, ni les études métaboliques n'ont pu être pratiqués.

5. **Rats tués pour observation**

La plupart des rats de ce groupe étaient en bonne santé. Quelques-uns étaient urémiques et chez quelques autres, nous avons décelé une infection urinaire.

Résultats des examens bactériologiques

Du fait des difficultés que présente le diagnostic de la mort des animaux, nous présentons séparément les résultats des examens bactériologiques car nous ne pouvons pas considérer une infection comme cause de la mort de l'animal, celle-là étant souvent la conséquence d'un mauvais fonctionnement de la réouverture de l'uretère.

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Cause de la mort des rats expérimentaux

Tous les rats dont l'uretère a été ligaturé ont été reportés sur cette liste, même s'ils sont morts avant ou pendant la néphrectomie.

Les rats morts moins de quatre jours après la néphrectomie sont morts pour des raisons techniques (narcose, mauvaise réouverture de l'uretère d'où anurie,

TABLEAU 5

Résultats des examens bactériologiques.

Durée de l'occlusion	2 jours		7 jours		14 jours		21 jours		35 jours	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Bact. +	1	1	4	7	0	6	1	5	2	4
Bact. −	32	15	17	4	24	11	26	16	31	9
Total	33	16	21	11	24	17	27	21	33	13
% infect. à la mort	6%		64%		35%		24%		31%	

a: examen à la réouverture de l'uretère.
b: examen à la mort de l'animal.
Pourcentages des urines infectées à la réouverture de l'uretère pour tous les groupes: 8 rats sur 138 (6%).

TABLEAU 6

Causes de la mort des rats.

Désignation du groupe	Nombre de rats	Narcose	Tué infect.	Mal réouv.	?	Tués et observés
2N/ 4	17	1	1	12	3	
2N/ 4	22	4	0		6	12
7/7/ 4	12	6	6	0		
7/7/ 4	11	1	1		2	7
14/14/ 4	18	8	2	7	1	
14/14/ 4	19	6	0		6	7
21/14/ 4	16	5	4	7		
21/14/ 4	18	5	0	3	3	7
35/14/ 4	15	6	0	8	1	
35/14/ 4	20	7	0	1	9*	3
Total par groupe:	168	49	14	38	31	36
idem en %:	100	29	8	23	19	21
Rats qui ont vécu plus de 4 jours:	90	23	1	4	26	36
idem en %:	100	26	1	4	29	40

* Morts urémiques après avoir produit de l'urine pendant quelques jours.

infection urinaire lors de la réouverture de l'uretère), c'est pourquoi nous les avons considérés séparément. Chez tous les rats qui ont vécu plus de quatre jours après la néphrectomie, la réouverture fonctionnait correctement puisque, comme nous l'avons remarqué dans des expériences préliminaires, des rats néphrectomisés bilatéralement et des rats dont les 2 uretères sont ligaturés meurent tous dans les quatre jours, au plus tard, après l'opération.

Le 46 % des rats opérés sont morts dans les quatre jours après la néphrectomie.

5.5 Taux sanguin d'urée

Les résultats sont présentés dans les tableaux 7 et 8 et sous forme graphique (fig. 11).

Chez les **contrôles,** le taux sanguin d'urée est de 34 ± 5 mg %. (89 mesures).

Chez les **contrôles néphrectomisés unilatéralement,** il est de

34±4	mg %	2	jours	après	la	néphrectomie	(16	mesures)	
34±3	»	4	»	»	»	»	17	»	
34±5	»	7	»	»	»	»	25	»	
36±6	»	21	»	»	»	»	9	»	
40±4	»	35	»	»	»	»	13	»	
35±2	»	49	»	»	»	»	3	»	

Après **occlusion unilatérale de l'uretère,** il est de

37±3	mg %	2	jours	après	la	ligature	(8	mesures)
40±5	»	7	»	»	»	»	16	»
42±6	»	14	»	»	»	»	13	»
40±4	»	21	»	»	»	»	13	»
43±6	»	35	»	»	»	»	15	»

Il n'y a pratiquement pas de différence entre le taux d'urée des contrôles et celui des rats néphrectomisés unilatéralement, mais les valeurs trouvées chez les rats après occlusion unilatérale sont légèrement supérieures à celles des contrôles. La raison de cette différence nous est inconnue.

Néphrectomie droite le jour de la réouverture de l'uretère gauche

a) Si l'occlusion a duré deux jours ou une semaine, le taux d'urée est élevé deux jours après la néphrectomie et a repris des valeurs normales après quatre jours pour le premier groupe, et légèrement supérieures à la normale pour le second groupe.

b) Si l'occlusion a duré deux semaines ou plus, la néphrectomie a été suivie d'une augmentation d'urée telle que tous les animaux sont morts dans les quatre jours suivants. C'est pourquoi, dans les autres expériences, nous avons attendu une ou deux semaines entre la réouverture de l'uretère gauche et la néphrectomie droite, permettant ainsi au rein expérimental de récupérer déjà partiellement sa fonction avant d'avoir à assumer à lui seul la fonction excrétrie pour tout l'organisme.

Néphrectomie droite une ou deux semaines après la réouverture de l'uretère gauche

Dans ces conditions, le taux d'urée se stabilise, une semaine au plus tard après la néphrectomie, à des valeurs d'autant plus élevées que l'occlusion a duré plus longtemps, et ces valeurs sont toujours significativement plus élevées que chez les contrôles néphrectomisés unilatéralement.

Si l'on considère les variations individuelles du taux d'urée, pendant la période de régénération, on remarque que celui-ci se fixe à un niveau plus ou moins élevé dans les premiers jours après la néphrectomie et reste à ce niveau pendant les semaines qui suivent. Il peut y avoir des variations importantes d'un rat à l'autre, à l'intérieur du même groupe. En voici deux exemples:

1. mg % d'urée chez 2 rats du groupe 21/14/...

N° rat	Jours après la néphrectomie				
	2	4	7	21	35
358	280	324	248	224	224
661	132	124	96	80	96

2. mg % d'urée chez 2 rats du groupe 14/14/...

N° rat	Jours après la néphrectomie				
	4	14	21	28	35
337	228	120	160	140	144
338	64	52	48	56	76

Malgré ces fortes variations individuelles, les différences entre les moyennes des groupes sont significatives.

TABLEAU 7

Mesures du taux sanguin d'urée. (Moyenne avec déviation standard et nombre de mesures.) Occlusion de l'uretère gauche, néphrectomie droite le jour de la réouverture de l'uretère gauche.

Durée de l'occlusion	Durée entre la néphrectomie et la mesure de l'urée				
	2 jours	4 jours	7 jours	21 jours	35 jours
2 jours	61 ± 19 19	40 ± 15 18	39 ± 10 20	52 ± 18 17	44 ± 13 12
7 jours	328 ± 78 7	75 ± 30 5	58 ± 17 5	52 ± 6 2	62 ± 8 2
14 jours	444 ± 51 2				
21 jours	388 ± 83 6	583 ± 74 4			
35 jours	404 ± 50 7	765 ± 53 3			

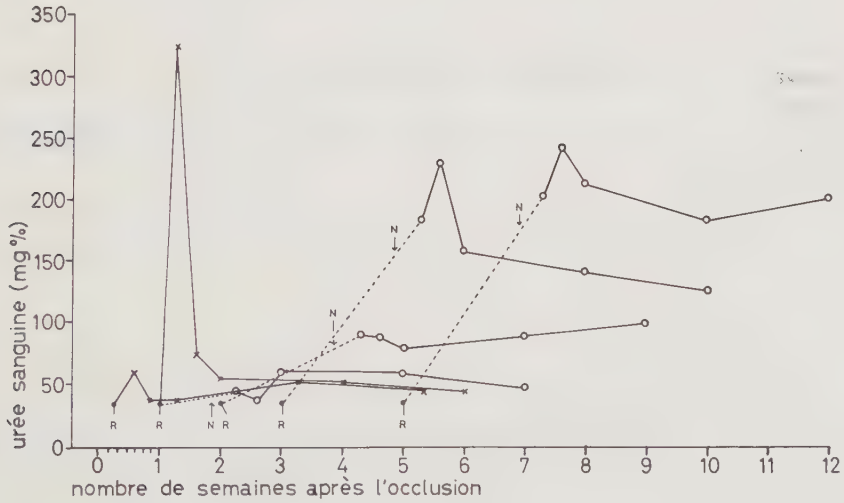

FIG. 11.

Taux sanguin d'urée.

R Réouvertue de l'uretère gauche.
N Néphrectomie droite.
O———O Groupes néphrectomisés 7 à 14 jours après la réouverture de l'uretère contralatéral.
X———X Groupes néphrectomisés le jour de la réouverture de l'uretère contralatéral.
. Contrôles.

TABLEAU 8

Mesures du taux sanguin d'urée. (Moyennes avec déviation standard et nombre de mesures.) Réouverture de l'uretère après 7 à 35 jours, ablation du rein contralatéral 7 ou 14 jours après la réouverture.

Désignation du groupe	Durée entre la néphrectomie et la mesure de l'urée				
	2 jours	4 jours	7 jours	21 jours	35 jours
7/7/...	48 ± 0 4	40 ± 0 2	60 ± 10 12	59 ± 12 10	49 ± 6 3
14/14/...	92 ± 39 12	91 ± 46 15	81 ± 25 15	92 ± 43 9	103 ± 25 6
21/14/...	187 ± 70 12	234 ± 96 12	162 ± 83 8	145 ± 49 8	127 ± 28 3
35/14/...	208 ± 73 8	248 ± 118 8	218 ± 114 8	187 ± 68 6	206 ± 93 2

5.6. CLEARANCE DE L'ORTHO-IODO-HIPPURATE I^{125}

La valeur moyenne obtenue chez 20 **contrôles** est de 2,79 ml/min.100 g.

Les valeurs moyennes des clearances chez les **contrôles néphrectomisés unilatéralement** sont de:

1,54 ± 0,17 ml/min.100 g, 1 jour après la néphrectomie n= 8
1,51 ± 0,38 » 7 jours » » » » 11
1,93 ± 0,37 » 21 » » » » » 8
1,64 ± 0,43 » 35 » » » » » 7
1,78 ± 0,25 » 49 » » » » » 4
Moyenne: 1,66 ± 0,37 ml/min.100 g. n=38

L'amélioration de la clearance de l'hippurate a lieu dans les trois premières semaines après la néphrectomie.

Néphrectomie droite le jour de la réouverture de l'uretère gauche

Les résultats sont présentés sous forme numérique dans les tableaux 9 et 10 et résumés graphiquement (fig. 12). Le but des expériences de ce groupe est de mesurer la fonction rénale avant la régénération.

Les clearances mesurées le lendemain de la double opération (réouverture gauche et néphrectomie droite), sont d'autant plus basses que l'occlusion a duré plus longtemps, et aucune d'entre elles ne dépasse le quart de la valeur moyenne obtenue chez les contrôles néphrectomisés unilatéralement depuis un jour.

Pour les groupes ayant subi une occlusion de deux jours ou une semaine, les clearances remontent à des valeurs semblables à celles des contrôles (néphrectomisés pendant la même durée), une semaine déjà après la néphrectomie.

Les animaux des autres groupes sont tous morts dans les quatre jours suivant la néphrectomie.

TABLEAU 9

Mesures de la clearance de l'ortho-iodo-hippurate en ml/min.100 g. (avec déviation standard et nombre de mesures). Occlusion gauche : 2 à 35 jours. Néphrectomie droite le jour de la réouverture gauche.

Durée de l'occlusion	Durée entre la réouverture et la mesure de la clearance			
	1 jour	7 jours	21 jours	35 jours
2 jours	0,33 ± 0,29 7	1,85 ± 0,33 9	1,81 ± 0,56 11	2,02 ± 0,58 11
7 jours	0,27 ± 0,20 7	1,46 ± 0,34 9	1,50 / 1,67	1,59 / 1,85
14 jours	0,13 ± 0,03 6			
21 jours	0,12 ± 0,03 6			
35 jours	0,07 ± 0,02 6			

Néphrectomie droite une à deux semaines après la réouverture de l'uretère gauche

Le tableau 10 et le graphique (fig. 12) nous montrent que seuls les rats chez lesquels l'occlusion de l'uretère a duré une semaine présentent, après la néphrectomie, une clearance comparable à celle des contrôles (néphrect.). Pour les autres groupes, la clearance présente, dès la première semaine après la néphrectomie, une forte amélioration par rapport à ce qu'elle était avant la régénération, mais elle reste inférieure à celle des contrôles néphrectomisés depuis le même nombre de jours et représente environ la moitié de celle-ci pour une occlusion de deux semaines, la quart pour une occlusion de trois semaines et le cinquième pour une occlusion de cinq semaines.

TABLEAU 10

Mesures de la clearance de l'ortho-iodo-hippurate en ml/min.100 g. (avec déviation standard et nombre de mesures). Occlusion de l'uretère gauche : 2 à 35 jours. Néphrectomie droite 1 à 2 semaines après la réouverture.

Désignation du groupe	Durée entre la néphrectomie et la mesure de la clearance		
	1 semaine	3 semaines	5 semaines
7/7/...	1,47 ± 0,26 9	1,76 ± 0,31 9	1,61 1
14/14/...	0,74 ± 0,17 14	1,00 ± 0,41 9	0,94 ± 0,56 6
21/14/...	0,38 ± 0,12 10	0,47 ± 0,16 8	0,80 / 0,81
35/14/...	0,35 ± 0,23 8	0,32 ± 0,17 6	0,35 1

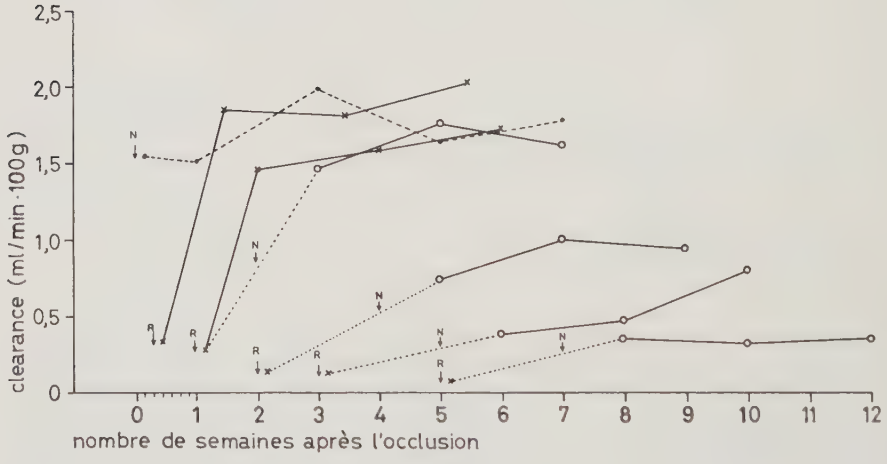

FIG. 12.

Clearance de l'hippurate.

R Réouverture de l'uretère gauche.
N Néphrectomie droite.
O———O Groupes néphrectomisés 7 à 14 jours après la réouverture de l'uretère contralatéral.
X———X Groupes néphrectomisés le jour de la réouverture de l'uretère contralatéral.
. Contrôles.

A. Amélioration de la fonction rénale.
B. Détérioration de la fonction rénale.

REMARQUES ET CAS PARTICULIERS, AU SUJET DES CLEARANCES ET DE L'URÉE

1. *Détérioration temporaire de la fonction rénale*

Chez les rats nos 617 et 644, la réouverture et la néphrectomie ont eu lieu deux jours après la ligature (2N/...). Une semaine après la néphrectomie, le taux d'urée était élevé, et la clearance faible; par la suite, le taux d'urée est redescendu et la clearance s'est améliorée.

N° rat	Jours après la néphrectomie	
	7	21
617	0,77*	1,75*
	196	40
644	0,42*	1,12*
	320	62

* Clearance (ml/min.100 g)
Urée sanguine (mg %)

La cause de cette insuffisance rénale importante, bien que transitoire, était peut-être une infection temporaire, guérie spontanément.

2. *Détérioration brusque de la fonction rénale*, plusieurs semaines après la néphrectomie.

Il est arrivé que le taux sanguin d'urée, qui était constant pendant plusieurs semaines, chez un rat, augmente brusquement et que la clearance présente une forte chute. L'urine était alors infectée et nous avons été obligés d'exclure les valeurs obtenues à partir de ce moment.

Voici 2 exemples qui montrent la diminution de la clearance lors de cette poussée d'urémie:

Jours après néphrectomie	2	4	7	14	21	28	35
Rat n° 656 (14/14/...)							
Urée mg %	106	96	84	64	90	88	228
Clearance ml/min.100 g	—	—	0,72	—	1,46	—	0,18
Rat n° 582 (35/14/...)							
Urée mg %	244	266	168	170	204	232	480
Clearance ml/min.100 g	—	—	0,21	—	0,30	—	0,10

Voici, en pour-cent du nombre d'animaux par groupe, quelle a été la fréquence de ces cas:

Durée de l'occlusion:

2	jours	1	cas	sur	21	soit	5%
7	»	1	»	»	18	»	5%
14	»	6	»	»	18	»	30%
21	»	2	»	»	13	»	15%
35	»	4	»	»	8	»	50%

Puisque la fréquence de ces infections est plus élevée chez les rats qui ont subi une longue occlusion, nous pensons que la résistance à l'infection diminue lorsque les dommages anatomiques sont plus avancés.

3. *Exemples de valeurs individuelles*

On a remarqué, dans certains cas, une amélioration de la clearance entre la première et la cinquième semaine après la néphrectomie. Cette amélioration ne correspondait pas forcément à une diminution de l'urée sanguine.

Si l'on considère l'ensemble des résultats, on ne constate pas d'amélioration de la clearance entre la première et la cinquième semaine après la néphrectomie (à l'intérieur d'un groupe), car il arrive aussi que l'on assiste à une diminution de la clearance après 3 ou 5 semaines, l'urée sanguine restant presque constante.

La figure 13 nous donne quelques exemples de ces cas. Il s'agit de rats qui ne présentaient pas d'infection. Ces quelques exemples nous montrent que la corrélation entre la méthode des clearances et celle de l'urée n'est pas assez précise pour rendre compte des petites variations de la fonction rénale d'une semaine à l'autre chez un même rat, mais qu'elle est bonne si l'on compare la fonction rénale de 2 rats et excellente si l'on compare la fonction de 2 groupes de rats traités différemment.

5.7. Volume urinaire et osmolalité

1. *Le volume d'urine excrété en 24 heures* (rapporté à 100 g de poids corporel) une semaine après l'ablation du rein sain augmente avec la durée de l'occlusion. Pour tous les groupes, ces valeurs sont plus élevées que pour les contrôles néphrectomisés unilatéralement depuis une semaine. Ces valeurs sont résumées dans le tableau suivant:

TABLEAU 11

Désignation du groupe	Volume urinaire ml/24 h. 100 g	n	Différence
Contrôles N.U.	3,6 ± 0,6	6	
2N/7	5,5 ± 1,5	14	+ 53 S
7/7/7	5,7 ± 1,9	7	+ 58 S
14/14/7	7,6 ± 2,4	10	+ 111 S
21/14/7	12,1 ± 2,0	6	+ 236 S
35/14/7	9,6 ± 3,4	4	+ 167 S

n: nombre de rats.
Différence: différence en % des contrôles néphrectomisés.
S: $p \leq 0{,}05$.

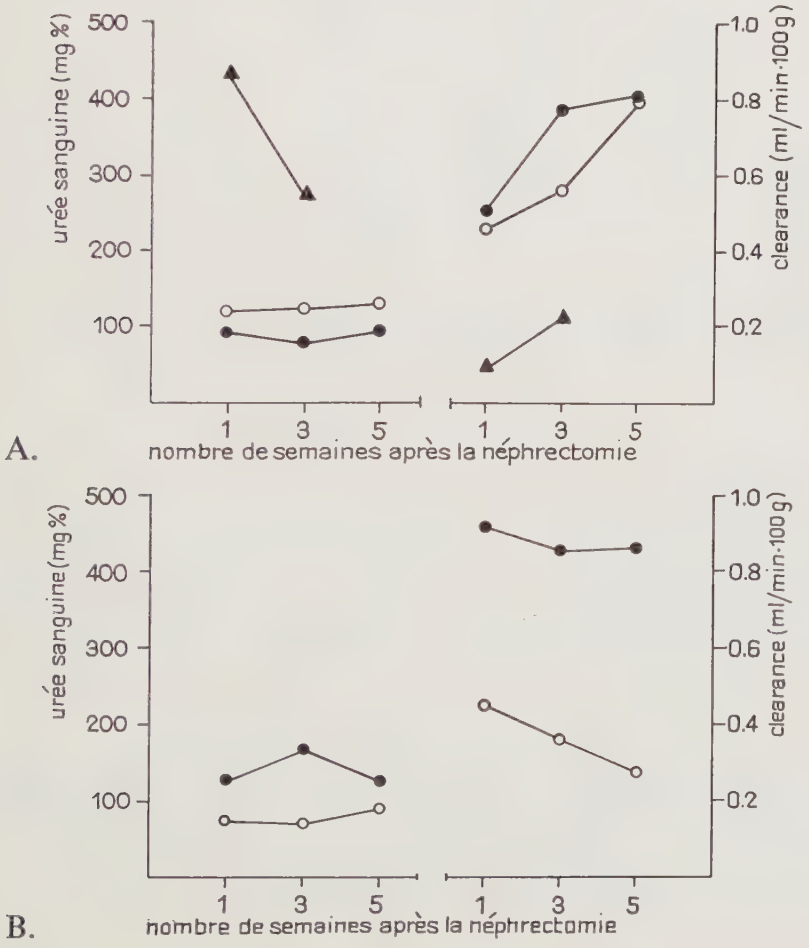

FIG. 13.

Exemples de valeurs individuelles.
A. Amélioration de la fonction rénale. — B. Détérioration de la fonction rénale.

2. *L'osmolalité* de l'urine, mesurée dans des échantillons prélevés dès le cinquième jour après l'ablation du rein sain, diminue quand la durée de l'occlusion augmente, et ces valeurs sont toutes inférieures à celles des contrôles néphrectomisés unilatéralement.

TABLEAU 12

Osmolalité urinaire.

Groupe	mOsm/kg	n
Contrôles N.U.	1198 ± 306	10
2N/5 ou plus	991 ± 274	7
7/7/5 ou plus	955 ± 100	4
14/14/5 ou plus	596 ± 56	8
21/14/5 ou plus	479 ± 70	10
35/14/5 ou plus	320	1

n: nombre de mesures.
Contrôles N.U.: contrôles néphrectomisés unilatéralement.

Si nous comparons le volume d'urine excrété et la clearance mesurés chez le même rat une semaine après la néphrectomie (graphique fig. 14), nous voyons que presque toutes les valeurs diffèrent de celles des contrôles néphrectomisés et que le rapport entre l'excrétion urinaire et la clearance est nettement lié à la durée de l'obstruction.

Il ressort également de cette étude que le pouvoir de réabsorption de l'eau est d'autant plus altéré que l'occlusion a duré plus longtemps.

6. DISCUSSION GÉNÉRALE

Les résultats ont déjà été discutés précédemment pour chaque méthode. Maintenant nous voudrions tracer une image d'ensemble de la fonction rénale pour chaque groupe étudié, sur la base de tous les renseignements obtenus par les différentes méthodes. Nous essayerons également de donner une interprétation du fonctionnement des reins avant et surtout après la régénération.

6.1. FONCTION RÉNALE AVANT LA RÉGÉNÉRATION

De nombreux auteurs se sont intéressés à la morphologie, à l'histologie et au fonctionnement des reins hydronéphrotiques (12, 17, 19, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 37, 43, 47, 52, 54, 55, 60, 61, 62, 65, 66, 72, 73, 74, 78), et la littérature sur ce sujet a été résumée en plusieurs endroits (10, 21, 25, 71, 77).

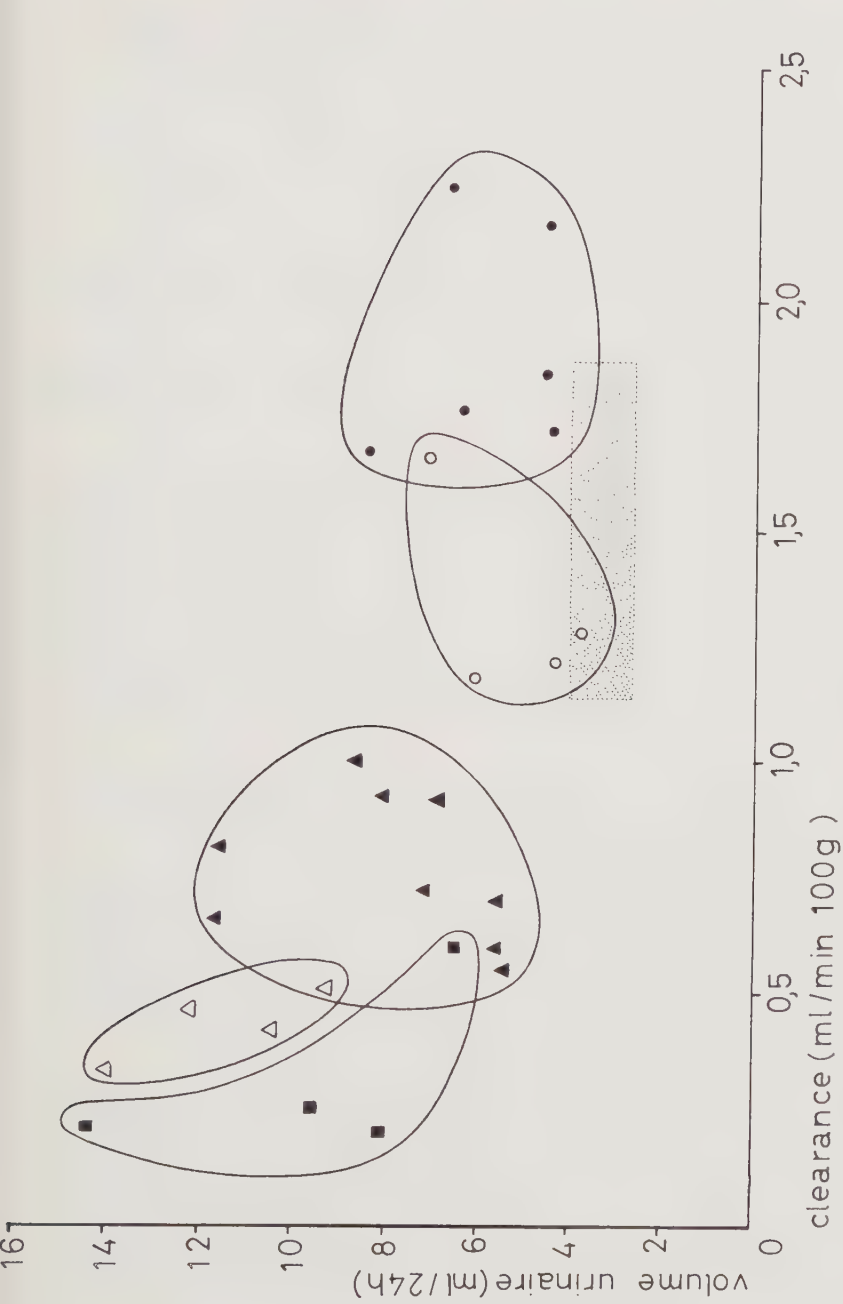

FIG. 14.

Corrélation entre la clearance de l'hippurate et le volume urinaire une semaine après la néphrectomie.

● Groupe 2N/...
○ Groupe 7/7/...
▲ Groupe 14/14/...
△ Groupe 21/14/...
■ Groupe 35/14/...
:: Contrôles.

Ce que nous retiendrons des études faites sur l'hydronéphrose, c'est surtout ce qui concerne la fonction du rein après l'occlusion de l'uretère, puisque nous voulons voir dans quelle mesure celle-ci s'améliore après la réouverture des voies urinaires.

En accord avec les auteurs cités plus haut, nous constatons:

1. Une diminution très rapide de la fonction rénale due à l'occlusion. Après deux jours, en effet, elle a déjà diminué de 75% au minimum.

2. Une atrophie et une disparition de l'activité plus rapides au niveau des tubules qu'à celui des glomérules, ceux-ci étant encore perfusés longtemps après l'arrêt de la filtration, comme le montrent les observations avec le vert Lissamine. SHELDON (67) en 1905 déjà, puis WIDEN (76, 77), PRIDGEN (53) et GREENBERG (21, 22) ont déjà prêté attention à ce fait sans l'avoir toutefois constaté sur des reins vivants.

3. La persistance d'une certaine activité dans quelques tubules, attestée par la coloration au vert Lissamine. Il est incontestable que la filtration continue, particulièrement dans les tubules situés au centre du bord externe du rein. A part STRONG (72) pour qui le rein, après occlusion de l'uretère, cesse de fonctionner comme tel, et pour qui il n'y aurait plus de sécrétion active, beaucoup d'auteurs sont de l'avis de HINMAN (30) qui compare le rein hydronéphrotique à un « lac d'eau toujours renouvelée par une sécrétion active ». (11, 18, 19, 22, 40, 46, 50, 52, 65).

Pour expliquer comment l'urine filtrée et sécrétée quitte le bassinet, certains auteurs font intervenir un mécanisme de réabsorption pyélo-tubulaire, pyélo-veineux ou pyélo-lymphatique (14, 16, 29, 40, 44, 58, 75).

Si les expériences que nous avons faites en injectant du vert Lissamine montrent que la filtration continue dans une partie des tubules même après une occlusion de cinq semaines, elles ne nous indiquent pas par quelle voie l'urine formée quitte le rein. Jusqu'à aujourd'hui aucune étude de la réabsorption n'a été faite au niveau du tubule après occlusion complète de l'uretère et la question reste ouverte.

Ajoutons encore, au sujet du fonctionnement des reins hydronéphrotiques, que plusieurs auteurs constatent une diminution du pouvoir de concentration, déjà après une occlusion de courte durée. Ceci a été observé en clinique par CHAPMAN et *al.* (8, 9) et BERLYNE (1, 2) et expérimentalement par KERR (38, 39) entre autres. SUKI (74) attribue la diurèse de type osmotique qui se développe pendant l'hydronéphrose (due à l'occlusion partielle de l'uretère) à une hyperperfusion des tubules.

Notre but n'est toutefois pas d'étudier la fonction du rein pendant l'occlusion, mais l'amélioration dont elle est capable après la réouverture de l'uretère.

6.2. Fonction rénale après la régénération

Le tableau 13 nous donne une image d'ensemble des résultats obtenus par les différentes méthodes, pour les 5 groupes expérimentaux, après la régénération.

Tableau 13

Fonction rénale après la régénération.

Groupe	Urée*	Clearance*	Poids rein*	T.P. vert lis.	Vol. urine*	Osmolalité*	mOsm/24 h
2N/...	+ 15, + 44, + 10	Normale	+22	Lég. prolongé ou normal	+ 53	−10	5,3
7/7/...	+ 41, + 64, + 22	Normale	+ 4	Normal	+ 58	−15	4,8
14/14/...	+138, +156, +158	−51, −48, −43	−13	Lég. prolongé ou normal	+111	−50	4,2
21/14/...	+377, +303, +218	−75, −76, −51	−27	Lég. prolongé	+236	−60	4,5
35/14/...	+540, +420, +415	−77, −83, −79	−49	Normal	+167	−75	—

* Différences en % par rapport aux contrôles néphrectomisés, 1, 3, 5 semaines après la néphrectomie, à l'observation (poids) à 1 semaine après la néphrectomie (osmolalité et vol. urine)

a. *Corrélation entre la clearance de l'hippurate et le poids des reins*

L'examen du tableau récapitulatif (tabl. 13) nous montre que la relation entre la clearance et le poids des reins est très mauvaise. En effet, pour le groupe des rats qui ont subi une occlusion de deux jours, la régénération n'amène qu'une très légère augmentation de la clearance alors que le poids des reins augmente de 22% par rapport aux contrôles néphrectomisés unilatéralement. Si l'occlusion a duré cinq semaines, la clearance, après la régénération, atteint un cinquième de la valeur des contrôles alors que le poids du rein n'est diminué que de moitié.

Cette absence de corrélation ne nous surprend en fait pas puisque nous avons déjà remarqué que le poids du rein ne subit pas d'augmentation après la période de régénération, et nous conclurons en disant que le poids d'un rein ne nous permet aucun pronostic quant à la fonction de cet organe

Ceci s'explique en partie par le fait que les tubules d'un rein non fonctionnel peuvent être remplis d'un liquide qui ne circule pas (tubules dilatés ne se colorant pas après injection de vert Lissamine). Murphy (46) estime que la masse du rein dépend aussi de l'état oedémateux de cet organe. Peut-être obtiendrait-on une meilleure corrélation entre la fonction et le poids sec du rein.

b. *Corrélation entre les mesures de clearance et les observations avec le vert Lissamine*

On remarque, dans toutes les expériences faites, que plus la clearance est basse, plus le nombre de tubules (visibles en surface) qui se colorent avec le vert Lissamine est réduit. On a vu en effet que plus l'occlusion a duré longtemps, plus la partie qui redevient active après la période de régénération est petite. Ceci nous amène à la conclusion que la clearance de l'hippurate diminue d'un groupe à l'autre parce que le nombre de tubules actifs diminue, et non pas parce que la clearance de chaque néphron diminue.

Ces observations confirmeraient l'hypothèse des néphrons intacts de PLATT (51) et BRICKER (5, 6).

Nous n'avons pas mesuré la filtration glomérulaire par néphron, mais le fait que le temps de passage proximal soit en général normal et les tubules souvent dilatés nous amène à penser que le taux de filtration glomérulaire par néphron doit être supérieur à la normale pour une partie des tubules en tous cas.

Les expériences faites nous ont montré que les tubules de la partie active, après la régénération sont accessibles à la microponction et il sera possible de déterminer la filtration glomérulaire, la pression intratubulaire et la réabsorption d'eau au niveau des néphrons individuels.

Le problème du fonctionnement des néphrons lorsque leur population est réduite a déjà intéressé nombre d'auteurs.

PLATT (51) a constaté une dilatation des tubules restés intacts en cas d'insuffisance rénale, et estime que leur hypertrophie permet de maintenir la régulation du milieu intérieur.

HAYSLETT (24) a démontré, dans une étude par microponctions, que la filtration glomérulaire par néphron augmente de 42,5 à 78,8 ml/min lorsqu'on détruit la moitié de la masse rénale, mais que l'ablation de 85% de celle-ci ne provoque pas une nouvelle augmentation de la filtration. Nous ne pouvons toutefois pas comparer ce modèle au nôtre car Hayslett a étudié des tubules normaux alors que, dans nos expériences, les tubules ont subi une dilatation et un arrêt d'activité pendant la période d'occlusion dont nous ne pouvons pas prévoir les conséquences.

BRICKER (5, 7) a développé l'hypothèse des néphrons intacts: lorsque la fonction du rein est réduite (lors d'une maladie rénale chronique) le nombre de tubules actifs diminuerait, mais la filtration glomérulaire par néphron augmenterait et la fonction des néphrons actifs resterait normale.

c. *Corrélation entre la clearance de l'hippurate et le taux sanguin d'urée*

La filtration glomérulaire est considérée comme le principal paramètre de la fonction rénale. Aussi aurait-il été judicieux de la mesurer dans nos expériences.

Si nous ne l'avons pas fait, c'est parce que la fonction rénale des rats hydronéphrotiques est si faible et l'espace mort représenté par le bassinet si grand, que nous n'étions pas en mesure de déterminer de manière précise la clearance de l'inuline, par exemple, dans ces conditions, et il nous a paru préférable de choisir d'autres paramètres.

Le taux sanguin d'urée est un index de la filtration glomérulaire même lorsque la fonction rénale est réduite (STRAUSS et WELT, 71).

La clearance de l'hippurate diminue parallèlement au courant plasmatique rénal lorsque la fonction rénale est réduite et, généralement, la filtration glomérulaire diminue aussi lorsque le flux plasmatique rénal diminue.

Donc les deux paramètres choisis, le taux sanguin d'urée et la clearance de l'hippurate, reflètent les variations de la filtration glomérulaire lorsque la fonction rénale diminue. Nous avons vu, par quelques exemples (p. 000, fig. 13) que, effectivement, dans le cas de l'hydronéphrose, le taux sanguin d'urée croit lorsque la clearance de l'hippurate diminue.

Si la régénération, après une occlusion de 2 et 7 jours, semble meilleure pour la clearance que pour le taux sanguin d'urée, cela vient en partie du fait que, chez plusieurs rats, nous n'avons mesuré que le taux sanguin d'urée et qu'il se trouvait être souvent supérieur à la moyenne chez ces animaux. D'autre part, le graphique (fig. 15) nous montre que la relation entre les 2 paramètres correspond assez bien à une proportionnalité inverse.

d. *Pouvoir de concentration de l'urine*

Si nous ouvrons à nouveau l'uretère et que nous enlevons le rein sain 2 ou 7 jours après avoir posé la ligature, nous observons, après 24 heures d'anurie totale ou presque, une polyurie très marquée. Le deuxième jour, en effet, après la réouverture de l'uretère, le volume d'urine excrété est environ le double de ce qu'il sera après une semaine. Cette diurèse passagère doit être distinguée de la diurèse chronique qui apparaît chez les animaux dont l'uretère a subi une longue occlusion. Nous avons vu que cette polyurie chronique est d'autant plus abondante, et l'urine d'autant plus diluée, que l'occlusion a duré plus longtemps.

Il est bien connu que, lors d'une insuffisance rénale, le pouvoir de concentration du rein diminue (6, 23, 51). Cette diminution pourrait être due à une augmentation de la quantité de solutés par néphron (23) ou au passage d'un volume d'urine excessif dans les néphrons (6, 7). Dans le cas de l'hydronéphrose, il en va de même (49). La polyurie initiale a été observée chez l'homme (4, 8, 9, 41, 42, 45, 56, 57) et expérimentalement (2, 13, 38, 39).

BERLYNE (2) estime qu'elle est due à une diminution du gradient osmotique intrarénal et BRICKER (5) pense qu'elle proviendrait d'une diminution de la réabsorption proximale.

Suki (74) et Eknoyan (10*b*) ont étudié la diminution du pouvoir de concentration qui apparaît lors de l'hydronéphrose provoquée par une occlusion partielle de l'uretère chez le chien. Elle résulterait d'une diminution de l'hypertonicité médullaire due à une diminution du transport du sodium dans l'espace interstitiel, causée par la réduction du nombre de tubules fonctionnant dans la médulla.

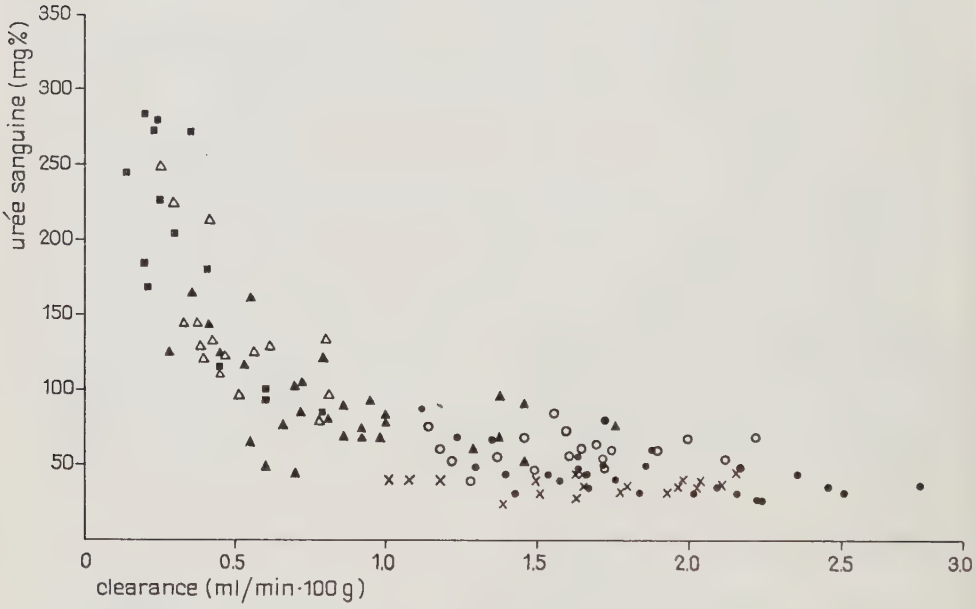

Fig. 15.

Corrélation entre le taux sanguin d'urée et la clearance de l'hippurate.

● Groupe 2N/...
○ Groupe 7/7/...
▲ Groupe 14/14/...
△ Groupe 21/14/...
■ Groupe 35/14/...
× Contrôles.

Nos expériences nous ont montré (observations avec le vert Lissamine et histologie) que nous assistons effectivement à une forte réduction du nombre de tubules actifs lorsque l'occlusion, avant la réouverture, a duré plus longtemps, ce qui serait en accord avec les théories de Suki et d'Eknoyan.

L'anomalie la plus frappante, histologiquement, dans les néphrons actifs, est la forte dilatation des canaux collecteurs. Elle pourrait être responsable de la diminution du pouvoir de concentration: on peut imaginer que l'équilibration osmotique du liquide intratubulaire avec le milieu interstitiel ne se fait plus que sur les bords des canaux collecteurs, et que le liquide coulant au centre reste hypotonique.

Mais l'élément qui contribue le plus largement à la réduction du pouvoir de concentration est probablement l'atrophie papillaire. Il est certain que le gradient osmotique n'est pas aussi développé que normalement puisque la longueur de la papille est réduite (p. 000) et que ce gradient dépend de la longueur des anses de Henlé dans la papille.

e. *Mécanisme de la régénération*

Les expériences présentées dans ce travail concernent la fonction rénale, d'une part au moment de la réouverture de l'uretère, d'autre part après que la régénération, mesurée par la clearance de l'hippurate et le taux sanguin d'urée, a atteint son maximum. Sur les stades intermédiaires, nous n'avons aucun renseignement.

Nous pouvons proposer 2 modèles théoriques pour expliquer ce qui se passe pendant cette période.

1. **Régénération quantitative**

Un petit groupe de tubules, situés au centre du bord externe du rein (puisque c'est là que les tubules sont le mieux préservés), se remettrait à fonctionner au moment de la réouverture de l'uretère et, dans les jours suivants, la région active deviendrait de plus en plus grande, c'est-à-dire que le nombre de tubules qui recommencent à fonctionner normalement augmenterait.

2. **Régénération qualitative**

La région active aurait, dès le jour de la réouverture de l'uretère, ses dimensions définitives, avec un nombre bien défini de néphrons restés intacts, mais les tubules ne fonctionneraient que partiellement, et leur activité s'accroîtrait de jour en jour.

Il n'est pas exclu que ces mécanismes interviennent les deux.

Résumé

Nous avons étudié la fonction rénale chez le rat après occlusion complète puis réouverture de l'uretère gauche et néphrectomie droite. Durée de l'occlusion: 2, 7, 14, 21 et 35 jours. Nous avons mesuré le poids des reins, examiné des coupes histologiques, mesuré le temps de passage du vert Lissamine, effectué des cultures bactériologiques de l'urine, mesuré le taux sanguin d'urée, la clearance de l'hippurate, le volume d'urine excrété et l'osmolalité de l'urine.

La régénération, mesurée par le taux sanguin d'urée et la clearance de l'hippurate, a atteint son maximum trois semaines au plus tard après la réouverture de l'uretère.

Le lendemain de la réouverture de l'uretère (et néphrectomie contralatérale) après une occlusion de 2 à 35 jours, la clearance était égale à 1/5 environ de celle des contrôles.

Après 2 et 7 jours d'occlusion, la régénération maximale était telle que la clearance de l'hippurate, le taux sanguin d'urée, le temps de passage du vert Lissamine et l'aspect histologique des reins étaient presque normaux. Le pouvoir de concentration était diminué et les tubules, tous ouverts, légèrement dilatés. Après 14, 21 et 35 jours d'occlusion et régénération maximale, la clearance était, respectivement: 1/2, 1/4 et 1/5 environ des valeurs des contrôles. Le taux sanguin d'urée s'est stabilisé aux environs de, respectivement: 90, 140 et 200 mg %.

Lorsque la durée de l'occlusion, avant la réouverture, a augmenté, on a remarqué que:

1. Le volume d'urine a augmenté et son osmolalité a diminué;
2. la zone active, dans laquelle 80-100% des tubules se sont colorés avec le vert Lissamine et où les temps de passage proximaux étaient normaux ou légèrement accrus, était de plus en plus restreinte, et formait la partie médiane du rein;
3. les parois extérieures du bassinet, toujours plus distendues, et les pôles se sont atrophiés: les tubules étaient fermés, comprimés, et les glomérules apparaissant à la surface, étaient seuls encore perfusés.

Nous discutons le fonctionnement du rein et des tubules après la régénération.

Summary

In rats renal function was studied after complete obstruction of the left ureter for 2, 7, 14, 21 and 35 days, and release of the obstruction for one to ten weeks accompanied by controlateral nephrectomy.

We measured the weight of the kidneys, examined their histological sections, determined the passage time of lissamine green, checked the sterility of the urine, and measured blood urea, clearance of hippurate, the volume of urine excreted, and its osmolality.

Recovery was assessed using blood urea, and the clearance of the hippurate as parameters. It reached its highest level within three weeks after release of the obstruction.

One day after the release of the obstruction (and controlateral nephrectomy), after an obstruction of 2 to 35 days, the clearance was about 1/5 of its control value. After 2 and 7 days obstruction, the recovery was such that the clearance of hippurate, the blood urea, the passage time of lissamine green, and the histological picture of the kidney were nearly normal. After 14, 21 and 35 days

obstruction and recovery, the clearance was, respectively: 1/2, 1/4 and 1/5 of its control value. The blood urea level stabilised at about 90, 140 and 200 mg%. With increasing duration of the obstruction we noticed that:

1. the volume of urine increased, its osmolality decreased;
2. the active part of the kidney, in which 80-100% of the tubules were coloured by lissamine green, and where the proximal passage times were normal or slightly increased, became smaller, and was located in the middle part of the kidney;
3. the outer walls of the pelvis (always more stretched), and the poles became atrophic: the tubules were collapsed and the glomerules, appearing at the surface, were the only elements still perfused.

The function of the kidney and of the tubules after the recovery is discussed.

Zusammenfassung

Die Nierenfunktion bei Ratten wird einerseits untersucht nach vollständiger Ausschaltung des linken Ureters nach 2, 7, 14, 21 und 35 Tagen, andererseits nach Aufhebung dieser Ausschaltung für ein bis zehn Wochen, begleitet von controlateraler Nierenentfernung.

Wir kontrollierten das Gewicht der Nieren, untersuchten ihre histologischen Schnitte, bestimmten die Passagezeit von Lissamingrün, prüften die Sterilität des Harns, stellten den Harnstoffgehalt des Blutes, die Clearance von Hippuran und das Volumen des ausgeschiedenen Harns und seine Osmolalität fest.

Um die Erholungszeit abzuschätzen, nahmen wir den Harnstoffgehalt des Blutes und die Clearance von Hippuran als Parameter. Der Höchstpunkt wurde innerhalb von 3 Wochen nach dem Aufheben der Ureterausschaltung erreicht.

Einen Tag, nachdem die Uretersperre aufgehoben (und eine controlaterale Nierenentfernung vorgenommen) worden war, und nach der Ausschaltung des Ureters von 2 bis 35 Tagen, zeigte die Clearance ca. 1/5 ihres Kontrollwertes. Nach 2 und 7 Tagen der Ureterausschaltung war die Erholung derart, dass die Clearance von Hippuran, der Harnstoffgehalt des Blutes, die Passagezeit von Lissamingrün und das histologische Bild der Niere fast normal waren. Nach 14, 21 und 35 Tagen der Uretersperre und anschliessender Erholung wies die Clearance 1/2, 1/4 bzw. 1/5 ihres Kontrollwertes auf. Der Harnstoffspiegel des Blutes stabilisierte sich bei 90, 140 bzw. 200 mg%.

Mit steigender Dauer der Uretersperre bemerkten wir, dass:

1. das Volumen des Harns anwuchs, seine Osmolalität jedoch absank;

2. der aktive Teil der Niere, in dem 80-100% der Tubuli mit Lissamingrün angefärbt waren und wo die proximalen Passagezeiten normal oder nur leicht erhöht waren, verkleinerte sich und war in dem Mittelteil der Niere lokalisiert;

3. die Aussenwände der Pelvis (immer mehr gedehnt) und die Pole atrophierten: die Tubuli kollabierten und die an der Oberfläche erscheinenden Glomeruli waren die einzigen noch durchflossenen Elemente.

Die Funktion der Niere und der Tubuli nach der Erholung werden diskutiert.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Berlyne, G. M. 1961. *Distal tubular function in chronic hydronephrosis.* Q. J. Med. 30: 339-355.

(2) — and A. Macken. 1962. *On the mechanism of renal inability to produce a concentrated urine in chronic hydronephrosis.* Cli. Sci. 22: 315-324.

(3) Blaufox, M. D., R. D. Guttmann and J. P. Merrill. 1967. *Measurement of renal function in the rat with single injection clearance.* Am. J. Physiol. 212: 629-632.

(4) Bricker, N. S., E. I. Shwayri, J. B. Reardan, D. Kellog, J. P. Merrill and J. H. Holmes. 1957. *An abnormality in renal function resulting from urinary tract obstruction.* Am. J. Med. 23: 554-564.

(5) — 1957. *The functional capacity of persisting nephrons in experimentally induced chronic Bright's disease.* J. Lab. Clin. Med. 50: 796-797.

(6) — R. R. Dewey, H. Lubowitz, J. Stokes and T. Kirkensgaard. 1959. *Observations in the concentrating and diluting mechanismes of the diseased kidney.* J. Clin. Invest. 38: 516-523.

(7) — P. A. Morrin and S. W. Kirne. 1960. *The pathologic physiology of chronic Bright's disease. An exposition of the « intact nephron hypothesis ».* Am. J. Med. 28: 77-98.

(8) Chapman, A. and O. Voinchet. 1967. *Un piège de la thérapeutique de la levée d'obstacle urinaire : l'excès thérapeutique.* Anesth. Analg. Réanim. 24: 549-558.

(9) — M. Gay and M. Legrain. 1970. *La levée d'obstacle de la voie excrétrice urinaire. Etude de la fonction rénale et de l'équilibre hydro-électrique.* Nephron 7: 258-276.

(10) Earlam, R. J. 1967. *Recovery of renal function after prolonged ureteric obstruction.* Br. J. Urol. 39: 58-62.

(10*b*) Eknoyan, G., W. N. Suki, M. Martinez-Maldonado and M. A. Anhalt. 1970. *Chronic hydronephrosis : observations on the mechanism of the defect in urine concentration.* Proc. Soc. exp. Biol. Med. 134: 634-639.

(11) Elkin, M., S. Boyarsky, J. Martinez and N. Kaplan. 1964. *Physiology of ureteral obstruction as determined by roentgenologic studies.* Am. J. Roentg. 92: 291-301.

(12) Fabian, E. 1904. *Die Niere des Kaninchens nach der Unterbindung ihres Harnleiters.* Path. u. path. Anat., Biblioth. Med. C. 18: 1-72.

(13) FINKLE, A. L., S. J. KARG and D. R. SMITH. 1970. *Parameters of renal functional capacity in reversible hydroureternephrosis in dogs.* Invest. Urol. 7: 371-377.
(14) FORGÁCS, I. 1965. *Absorption of clearance substance from the renal pelvis.* Acta physiol. hung., Suppl. 26: 41.
(15) — and F. RÉNYI VÁMOS Jr. 1967. *Tubular PAH secretion in experimental hydronephrosis.* Acta physiol. hung. 32: 349-354.
(16) FUCHS. 1930. *Pyelovenous backflow in human kidney.* J. Urol. 23: 181-216.
(17) GHOREYEB, A. A. 1914. *A study of the circulation of the kidneys following ligation of one ureter.* J. exp. Med. 20: 191-200.
(18) GÖMÖRI, P., E. LANG and L. TAKÁCSY-NAGY. 1959. *Renal function in hydronephrosis.* Acta med. hung. 13: 101-110.
(19) — and L. TAKÁCSY-NAGY. 1960. *Glomerular filtration and reversibility in experimental hydronephrosis.* Urol. int. 10: 385-394.
(20) GOVAN, D. E. 1961. *Experimental hydronephrosis.* J. Urol. 85: 432-452.
(21) GREENBERG, S. R. 1963. *The highways of experimental hydronephrosis.* Urol. int. 16: 376-386.
(22) — 1966. *The bilateral effects occuring in hydronephrosis produced experimentally by various procedures.* Urol. int. 21: 1-17.
(23) HAYMAN, J. M., N. P. SHUMWAY, P. DUMKE and M. MILLER. 1939. *Experimental hypostenuria.* J. Clin. Invest. 18: 195-212.
(24) HAYSLETT, J. P., M. KASHGARIAN and F. H. EPSTEIN. 1969. *Mechanism of change in the excretion of sodium per nephron when renal mass is reduced.* J. Clin. Invest. 48: 1002-1006.
(25) HERDMAN, J. P. and N. T. JACO. 1956. *The renal circulation in experimental hydronephrosis.* Br. J. Urol. 22: 52-55.
(26) HINMAN, F. 1919. *Experimental hydronephrosis. Repair following ureterocystostomy in white rats with complete ureteral obstruction.* J. Urol. 3: 147-174.
(27) — 1923. *Experimental hydronephrosis. Significance of compensatory hypertrophy and disuse atrophy to repair.* J. Am. med. Ass. 315-319.
(28) — 1934. *The pathogenesis of hydronephrosis.* Surgery Gynec. Obstet. 58: 356-376.
(29) — 1945. *Hydronephrosis.* I. *The structural changes.* II. *The functional changes.* III. *Hydronephrosis and hypertension.* Surgery 17: 816-849.
(30) — and O. W. BUTLER. 1923. *Repair in hydronephrosis with reference particularly to early and late changes after relief of brief obstructions when opposite kidney is not disturbed.* J. Am. med. Ass. 81: 2021-2023.
(31) IDBORN, H. 1956. *Renal angiography in experimental hydronephrosis.* Acta radiol., Suppl. 136-138: 1-85.
(32) — and A. MUREN. 1957. *Renal blood flow in experimental hydronephrosis.* Acta physiol. scand. 38: 200-206.
(33) JAKSY, J. 1935. *Ueber die auf hydronephrotische Grundlage entstandene Atrophie der Niere.* Z. urol. Chir. 40: 395-421.
(34) JOELSON, J. J., C. S. BECK and A. R. MORITZ. 1929. *Renal counterbalance.* Arch. Surg. 19: 673-711.
(35) JOHNSON, R. A. 1918. *Renal function in experimental hydronephrosis.* J. exp. Med. 28: 193-212.
(36) KAWASOYE, M. 1912. *Experimentelle Studien zum künstlichen Ureterverschluss.* Z. gynäk. Urol. 3: 113-145.
(37) — 1914. *Ein weiterer Beitrag zur anatomischen Veränderungen der Nieren nach dem künstlichen Ureterverschluss.* Z. gynäk. Urol. 107-113.

(38) Kerr, W. S. 1954. *Effects of complete ureteral obstruction for one week on kidney function.* J. appl. Physiol. 6: 762-772.

(39) — 1956. *Effects of complete ureteral obstruction in dogs on kidney function.* Am. J. Physiol. 184: 521-526.

(40) Lee-Brown, R. K. 1924. *The circulatory changes in progressive hydronephrosis.* J. Urol. 12: 1-17.

(41) Legrain, M. et A. Chapman. 1968. *Problèmes biologiques et cliniques posés par les levées d'obstacles de la voie urinaire.* Ann. Chir. 2: 259-264.

(42) Maher, J. F., G. E. Schreiner and T. J. Waters. 1963. *Osmotic diuresis due to retained urea after release of obstructive uropathy.* New Engl. J. Med. 268: 1009-1104.

(43) May, P., W. Kirsch and E. Oberhausen. 1970. *Die seitengetrennte Bestimmung der $_{131}$I-Hippuranclearance nach einseitiger harnleiterbindung bei Hunden.* Der Urologe (Ausgabe A) 9: 224-229.

(44) Morison, D. M. 1929. *Routes of absorption in hydronephrosis. Experimentation with dyes in the totally obstructed ureter.* Brit. J. Urol. 1: 30-45.

(45) Muldowney, F. P., J. G. Duffy, D. G. Kelly, F. A. Duff, Harrington and R. Freaney. 1966. *Sodium diuresis after relief of obstructive uropathy.* New Engl. J. Med. 274: 1294-1298.

(46) Murphy, G. P. and W. W. Scott. 1966. *The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral occlusion.* J. Urol. 95: 636-657.

(47) Navar, L. G. and P. G. Baer. 1970. *Renal autoregulatory and glomerular filtration responses to gradated ureteral obstruction.* Nephron 7: 301-316.

(48) Nicolai, C. H. 1964. *Role of chronic pyelonephritis in production of experimental hydronephrosis.* J. Urol. 92: 347-350.

(49) Olesen, S. and P. O. Madsen. 1968. *Renal function during experimental hydronephrosis: function during partial obstruction following controlateral nephrectomy in the dog.* J. Urol. 99: 692-699.

(50) Persky, L., J. P. Storaasli and G. Austen. 1955. *Mechanisms of hydronephrosis: newer investigative techniques.* J. Urol. 73: 740-746.

(51) Platt, R. 1952. *Structural and functional adaptation in renal failure.* Br. med. J. 1: 1372-1377.

(52) Ponfick, E. 1910. *Ueber Hydronephrose.* Beitr. path. Anat. 49: 127-212.

(53) Pridgen, W. R., D. M. Woodhead and R. K. Younger. 1961. *Alterationes in renal function produced by ureteral obstruction.* J. Am. med. Ass. 178: 563-564.

(54) Rao, N. R. and R. H. Heptinstall. 1968. *Experimental hydronephrosis. A microangiographic study.* Invest. Urol. 6: 183-204.

(55) — 1969. *Experimental hydronephrosis. A study of the response of the glomeruli and arteries to hypertension.* Nephron 6: 598-611.

(56) Richet, G. et R. Ardaillou. 1962. *Les levées d'obstacles urinaires et leurs conséquences néphrologiques.* Actualités néphrol. Hôp. Necker 263-275. Flammarion, Paris.

(57) Robards, V. L. and G. Ross. 1967. *The pathogenesis of post-obstructive diuresis.* J. Urol. 97: 105-109.

(58) Rodriguez, O. S. 1960. *Experimental hydronephrosis: effect of ureteral participation.* J. Urol. 84: 704-705.

(59) Sapirstein, L. A., D. G. Vidt, M. J. Mandel and G. Hanusek. 1955. *Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in dog.* Am. J. Physiol. 181: 330-336.

(60) SCHIRMER, H. K. A. 1965. *Renal metabolism in experimental hydronephrosis.* Invest. Urol. 2: 598-601.

(61) — 1967. *Urine flow and renal metabolism following prolonged complete ureteral occlusion.* J. Urol. 97: 1000-1002.

(62) — G. P. MURPHY, J. L. TAFT and W. W. SCOTT. 1966. *Renal metabolism with proximal or distal ureteral occlusion.* Surgery Gynec. Obst. 123: 539-601.

(63) — and R. E. MARSHALL. 1968. *Metabolims of atrophic renal tissue following removal of complete ureteral obstruction.* J. Urol. 100: 596-597.

(64) — and F. B. HENDRICHS. 1969. *Metabolic aspects of the counterbalance theory in hydronephrosis.* J. Urol. 101: 267-269.

(65) SCOTT, G. D. and M. D. SULLIVAN. 1912. *Experimental hydronephrosis produced by complete and incomplete ligation of the ureter.* Surgery Gynec. Obst. 15: 296-309.

(66) SHEHAN, H. L. and J. C. DAVIS. 1959. *Experimental hydronephrosis.* Arch. Path. 68: 185-225.

(67) SHELDON, A. B. 1905. *On the effect of ligature of one ureter.* J. Path. Biol. 10: 265-286.

(68) SHIMAMURA, T., J. M. KISSANE and F. GYÖRKEY. 1966. *Experimental hydronephrosis. Nephron dissection and electron microscopy of the kidney following obstruction of the ureter and in recovery from obstruction.* Lab. Invest. 15: 629-640.

(69) SHOPFNER, C. E. 1966. *Non obstructive hydronephrosis and hydroureter.* Am. J. Roentg. 98: 172-180.

(70) STEINHAUSEN, M. 1963. *Eine Methode zur Differenzierung proximaler und distaler Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihrer Anwendung zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeit.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 277: 23-35.

(71) STRAUSS, M. B. and L. G. WELT. 1963. *Diseases of the kidney.* Little, Brown and Co., Boston.

(72) STRONG, K. C. 1940. *Plastic studies in abnormal renal architecture. V. The parenchymal alteration in experimental hydronephrosis.* Arch. Path. 29: 77-119.

(73) SUZUKI, T. 1912. *Zur Morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.* Gustav Fischer, Jena.

(74) SUKI, W., G. EKNOYAN, F. C. RECTOR Jr. and D. W. SELDIN. 1965. *Characterization of nephron function in acute and chronic hydronephrosis.* J. Clin. Invest. 44: 1103.

(75) TORMENE, A., R. MILLINI and O. ZANGRANDO. 1963. *The role of the lymphatic system of the kidney in the physiopathology of ureteral obstruction.* Urol. int. 16: 341-352.

(76) WIDEN, T. 1957. *Restitution of kidney function after induced urinary stasis of varying duration.* Acta. Chir. Scand. 113: 507-510.

(77) — 1958. *Renal angiography during and after unilateral ureteric occlusion.* Acta radiol., Suppl. 162: 1-103.

(78) WILLIAMS, R. D. and D. D. FANESTIL. 1967. *Na+K—ATP—ase deficit in hydronephrotic rats.*

Addendum.

(79) KAIRIS, Z. 1962. *Die Entleerungsstörungen der oberen Harnwege.* Tiré de: *Encyclopédie d'urologie*, vol. VIII: 1-92. C. E. Alken, V. W. Dix, H. M. Weyrauch, E. Wildbolz. Springer Verlag, Berlin.

CURRICULUM VITAE

Marianne Huguenin, fille de André et Yvonne, née Schneider, née le 12 mars 1940 à Lausanne, originaire de la Sarraz (V.D.), j'ai suivi les écoles primaire et secondaire de Lausanne où j'ai obtenu la Maturité Fédérale en 1959. En 1964, j'ai obtenu la Licence ès Sciences Naturelles de l'Université de Lausanne qui comporte les examens suivants :

1^{e} propédeutique: chimie minérale (Prof. Flatt), chimie organique (Prof. Goldstein), physique (Prof. Rivier), mathématiques (Prof. Méthée).

2^{e} propédeutique: zoologie (Prof. Matthey), botanique (Prof. Cosandey), biologie végétale (Prof. Pilet), biochimie (Prof. Isliker), minéralogie et cristallographie (Prof. Vuagnat), géologie (Prof. Badoux).

Certificat de biochimie (Prof. Isliker)

Certificat de bactériologie (Prof. Hauduroy)

Certificat de zoologie (Prof. Matthey, Prof. de Beaumont, Prof. Guénin)

Travail de Diplôme: Zoologie (Prof. Guénin)

En 1965, j'ai obtenu le Certificat d'Etudes Pédagogiques de l'Université de Lausanne et j'ai enseigné les mathématiques et les sciences naturelles au collège secondaire de Moudon (V.D.) jusqu'en 1967.

Pendant une année, j'ai travaillé dans le Département de Pharmacologie Expérimentale de la J.R. Geigy S.A., Bâle (Dir. Prof. Wirz), et en mai 1968, j'ai commencé un travail de Doctorat dans le Laboratoire de Physiopathologie rénale du Dr. Thiel (Bürgerspital, Bâle) sous la direction des Professeurs Wirz et Flückiger.